

**ÄNDERUNG DES KEIMSPpekTRUMS BEI HARNINFEKTIONEN
IN DER UROLOGISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

(Ein Überblick über die Jahre 1968 – 1972)

Wolfgang Hupfer

1974

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 51 85 63

Printed in Germany

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

ÄNDERUNG DES KEIMSPEKTRUMS BEI HARNINFEKTIONEN IN DER
UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Ein Überblick über die Jahre 1968 - 1972)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Hupfer
aus München

München 1974



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. A. HOFSTETTER

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. SCHMIEDT

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1974

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Die Bedeutung der Arbeit	2
3. Die Bedeutung der Arbeit	3
4. Die Bedeutung der Arbeit	4
5. Die Bedeutung der Arbeit	5
6. Die Bedeutung der Arbeit	6
7. Die Bedeutung der Arbeit	7
8. Die Bedeutung der Arbeit	8
9. Die Bedeutung der Arbeit	9
10. Die Bedeutung der Arbeit	10
11. Die Bedeutung der Arbeit	11
12. Die Bedeutung der Arbeit	12
13. Die Bedeutung der Arbeit	13
14. Die Bedeutung der Arbeit	14
15. Die Bedeutung der Arbeit	15
16. Die Bedeutung der Arbeit	16
17. Die Bedeutung der Arbeit	17
18. Die Bedeutung der Arbeit	18
19. Die Bedeutung der Arbeit	19
20. Die Bedeutung der Arbeit	20
21. Die Bedeutung der Arbeit	21
22. Die Bedeutung der Arbeit	22
23. Die Bedeutung der Arbeit	23
24. Die Bedeutung der Arbeit	24
25. Die Bedeutung der Arbeit	25
26. Die Bedeutung der Arbeit	26
27. Die Bedeutung der Arbeit	27
28. Die Bedeutung der Arbeit	28
29. Die Bedeutung der Arbeit	29
30. Die Bedeutung der Arbeit	30
31. Die Bedeutung der Arbeit	31
32. Die Bedeutung der Arbeit	32
33. Die Bedeutung der Arbeit	33
34. Die Bedeutung der Arbeit	34
35. Die Bedeutung der Arbeit	35
36. Die Bedeutung der Arbeit	36
37. Die Bedeutung der Arbeit	37
38. Die Bedeutung der Arbeit	38
39. Die Bedeutung der Arbeit	39
40. Die Bedeutung der Arbeit	40
41. Die Bedeutung der Arbeit	41
42. Die Bedeutung der Arbeit	42
43. Die Bedeutung der Arbeit	43
44. Die Bedeutung der Arbeit	44
45. Die Bedeutung der Arbeit	45
46. Die Bedeutung der Arbeit	46
47. Die Bedeutung der Arbeit	47
48. Die Bedeutung der Arbeit	48
49. Die Bedeutung der Arbeit	49
50. Die Bedeutung der Arbeit	50
51. Die Bedeutung der Arbeit	51
52. Die Bedeutung der Arbeit	52
53. Die Bedeutung der Arbeit	53
54. Die Bedeutung der Arbeit	54
55. Die Bedeutung der Arbeit	55
56. Die Bedeutung der Arbeit	56
57. Die Bedeutung der Arbeit	57
58. Die Bedeutung der Arbeit	58
59. Die Bedeutung der Arbeit	59
60. Die Bedeutung der Arbeit	60
61. Die Bedeutung der Arbeit	61
62. Die Bedeutung der Arbeit	62
63. Die Bedeutung der Arbeit	63
64. Die Bedeutung der Arbeit	64
65. Die Bedeutung der Arbeit	65
66. Die Bedeutung der Arbeit	66
67. Die Bedeutung der Arbeit	67
68. Die Bedeutung der Arbeit	68
69. Die Bedeutung der Arbeit	69
70. Die Bedeutung der Arbeit	70
71. Die Bedeutung der Arbeit	71
72. Die Bedeutung der Arbeit	72
73. Die Bedeutung der Arbeit	73
74. Die Bedeutung der Arbeit	74
75. Die Bedeutung der Arbeit	75
76. Die Bedeutung der Arbeit	76
77. Die Bedeutung der Arbeit	77
78. Die Bedeutung der Arbeit	78
79. Die Bedeutung der Arbeit	79
80. Die Bedeutung der Arbeit	80
81. Die Bedeutung der Arbeit	81
82. Die Bedeutung der Arbeit	82
83. Die Bedeutung der Arbeit	83
84. Die Bedeutung der Arbeit	84
85. Die Bedeutung der Arbeit	85
86. Die Bedeutung der Arbeit	86
87. Die Bedeutung der Arbeit	87
88. Die Bedeutung der Arbeit	88
89. Die Bedeutung der Arbeit	89
90. Die Bedeutung der Arbeit	90
91. Die Bedeutung der Arbeit	91
92. Die Bedeutung der Arbeit	92
93. Die Bedeutung der Arbeit	93
94. Die Bedeutung der Arbeit	94
95. Die Bedeutung der Arbeit	95
96. Die Bedeutung der Arbeit	96
97. Die Bedeutung der Arbeit	97
98. Die Bedeutung der Arbeit	98
99. Die Bedeutung der Arbeit	99
100. Die Bedeutung der Arbeit	100

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Die Harninfektion (Literaturübersicht)	3
1. Einführende Betrachtung	3
2. Ätiologie und Pathogenese	4
3. Hospitalismus in der Urologie	7
4. Epidemiologie im Wandel	10
C. Eigene Untersuchungen	13
1. Material	13
2. Methodik	15
a. Voruntersuchung	15
b. Datenerfassung	16
c. Datenauswertung	19
d. Datenvergleich	20
3. Ergebnisse	21
a. Allgemeine statistische Übersicht	21
b. Keimspektrum und Infektionsart	22
c. Keimspektrum bei Mono- und Mischinfektionen	25
d. Keimspektrum bei Männern und Frauen	27
e. Keimspektrumänderung	28
f. Infektionsrisiko bei iatrogenen und Wechselinfektionen	30
D. Diskussion	33
E. Zusammenfassung	48
F. Literaturverzeichnis	50
G. Danksagung	59
H. Lebenslauf	60

A. Einleitung und Problemstellung

Die unspezifische Entzündung der Harnwege ist die häufigste Erkrankung in der Urologie (2). Vorwiegend werden dabei solche Keime isoliert, die der normalen oder fakultativ pathogenen Darmflora entstammen (27).

Neben dem spontanen Auftreten (Selbstinfektion) wird ein sogenannter iatrogener Infektionsmodus diskutiert. Die Keimverschleppung erfolgt dabei durch therapeutisch und diagnostisch instrumentelle Eingriffe, sowie nach E. SCHMIEDT vor allem durch die prä- und postoperative Katheterbehandlung (56).

Bei dieser spezifisch-urologischen Form der induzierten Harninfektion werden in der Regel Erreger der Keimflora des Hauses (Hospitalkeime) gefunden. Sie zeichnen sich durch ihren hohen Resistenzgrad gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika aus (18). Es erscheint ungewiß, ob der Kampf zwischen Resistenzentwicklung und dem Einsatz immer neuer Antibiotika zugunsten des Kranken entschieden werden kann (57). Als unterstützende Maßnahme zu einer gezielten und gesteuerten Antibiotikaaanwendung (19, 38) fordern WEISSBACH (71) und andere Autoren, den an Kliniken bestehenden epidemiologischen Zustand, sowie Infektions- und Resistenzverhältnisse immer wieder neu zu analysieren.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden:

1. Unterscheiden sich die Keimspektren pathogener-urologischer Erreger bei den Infektionsbedingungen: Spontaninfektion, iatrogene Infektion und Wechselinfektion?
2. Bestehen Unterschiede der Keimspektren hinsichtlich
 - a) Mono- und Mischinfektion
 - b) Männer und Frauen?
3. Hat sich im Laufe der beobachteten Jahre eine Veränderung der Keimspektren ergeben?
4. Wie groß sind die Infektionsrisiken bei präinstrumentell infektfreien Kranken und bei Wechselinfektionen unter dem Gesichtspunkt der Eingriffszahl und der stationären Aufenthaltsdauer?

Hierzu und für die parallel geführte Untersuchung von (59) v. SONNENBURG "Die Empfindlichkeitslage pathogener Keime des Urogenitaltraktes in der Urologischen Klinik der Universität München" wurden sämtliche Krankengeschichten der Jahrgänge 1968 bis 1972 der Urologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E.Schmiedt ausgewertet.

Die Ergebnisse wurden unter Benutzung moderner elektronischer Datenverarbeitung gewonnen und mit statistischen Methoden auf ihren Aussagewert untersucht.

B. Die Harninfektion (Literaturübersicht)

1. Einführende Betrachtung

Die Harninfektion ist eine der häufigsten bakteriellen Erkrankungen und nimmt im urologischen Krankengut den breitesten Raum ein (2). Beim Erwachsenen steht sie nach den Infektionen der Atemwege an zweiter Stelle (17,39), bei Kindern an vierter Stelle der Infektionskrankheiten (21). 1837 führte RAYER für Harninfektionen den Begriff Pyelitis ein und unterschied zwischen Entzündungen des Nierenbeckens und des Parenchyms. Sechzig Jahre später lenkte ESCHERICH (1896) die Aufmerksamkeit auf Harninfektionen in der Kindheit, besonders bei Mädchen. Hierfür gebrauchte er die Bezeichnung "Colicystitis" und glaubte, die Infektion werde primär durch eine Verletzung der Blase und durch Darmbakterien bedingt. In den folgenden Jahrzehnten schrieben praktisch alle Lehrbücher und die medizinische Literatur die Harninfektionen den Darmbakterien zu, die Bakterium escherichii oder Escherichia coli genannt wurden.

An die Stelle der früheren Krankheitsbezeichnungen Cystitis und Pyelitis ist heute der Begriff "Harninfektion" getreten. Jede banale Harninfektion kann jedoch fortschreitend zur chronischen Pyelonephritis führen (27). Gerade deren Häufigkeit dokumentiert die Gefahr von Harninfektionen.

Unter den Nierenerkrankungen nimmt die Pyelonephritis die erste Stelle ein (17, 21, 49). Im Sektionsmaterial schwanken die Literaturangaben zwischen 4,6 und 15% (6, 11, 78) und wird dabei dreimal häufiger als die Glomerulonephritis gefunden (11). Zu Lebzeiten diagnostiziert wird die Erkrankung jedoch nur in etwa einem Drittel der Fälle (11, 12). Außerdem ist die Pyelonephritis in Nord- und Mitteleuropa die häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens (5).

Aus diesen Tatsachen ergibt sich die Forderung nach einer verlässlichen Diagnostik der Harninfektion.

2. Ätiologie und Pathogenese

Beim Gesunden ist der Harnblasenurin normalerweise steril (29, 42, 51). Der distale Harnröhrenabschnitt wird jedoch neben Saprophyten auch von potentiellen Harninfektionserregern besiedelt (24, 40). Diese Bakterien können - wie dies GUZE und BEESON 1956 in einer Studie aufzeigten (22) - mit Kathetern und Zystoskopen in die Blase eingeschleppt werden. Daß eine gesunde Harnblase allein dadurch nicht zu infizieren ist, wiesen COX und HINMAN nach (13). Die sich im Urin als idealem Nährmedium zwar progressiv vermehrenden Keime (Generationszeit etwa 30 Minuten) werden in den ersten Stunden vor allem durch den Miktionsrhythmus dezimiert, und sind schon nach 72 Stunden nicht mehr nachweisbar (62). Dieser Selbstreinigungsme-

chanismus der Blase durch vollständige und regelmäßige Entleerung wurde als sog. "wash out" bezeichnet. Unterstützt wird diese rein mechanische Infektionsabwehr durch die sog. "Vitalinhibition" des lebenden Gewebes (submuköse Phagozytose und Antikörperreaktion) (14), was LODENKÄMPER (36) auch als "antibakterielles Prinzip bei Schleimhäuten" bezeichnet.

Diese Abwehrmechanismen der Harnblase können jedoch gestört werden. Als Ursache für die Entstehung einer Harninfektion werden zahlreiche prädisponierende Faktoren aufgeführt: mechanische Behinderung z.B. bei Mißbildungen, Prostata- und Genitaltumoren oder Schwangerschaft begünstigt die Entstehung eines Harnstaus oder einer Restharnbildung und verändert das Gleichgewicht zwischen Harnaustausch und Keimvermehrung (obstruktive Harninfektion).

Eine weitere wichtige Gruppe sind Krankheiten, die die natürliche Infektionsabwehr schwächen (50). Die häufigsten sind Störungen im Elektrolythaushalt und Stoffwechselkrankheiten, wie z.B. Hypokaliämie, harnsaure Diathese und vor allem Diabetes mellitus (27). Diabetiker erkranken nach BROD (11) viermal so häufig an einer Pyelonephritis wie Normalpersonen. OTTO (46) nahm bei mehr als der Hälfte der von ihm unausgewählt untersuchten Diabetikerinnen eine Pyelonephritis bzw. einen Harninfekt an. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Untersucher (47, 65).

Die Pathogenese der Harninfektion bzw. der Pyelonephritis wird in der Literatur vielfach beschrieben. Der ascendierende Infektionsweg wurde durch Modellversuche (64, 73) und im Tierexperiment (67) nachgewiesen. In der Hälfte der Fälle bleibt jedoch nach den Untersuchungen von HIRSCH bei Schwangeren mit asymptomatischer Bakteriurie die Infektion auf die Blase beschränkt (26). Eine Störung des Antirefluxmechanismus, der physiologischerweise durch die vesiko-ureterale Klappe gewährleistet ist, ermöglicht es jedoch pathogenen Keimen, von der Harnblase aus gegen den Urinstrom bis zur Niere zu gelangen (54).

Von einigen Autoren wird der hämatogene Infektionsweg als der bedeutsamste angesehen. Von einer Infektionsquelle streuen die Keime auf dem Blutweg in die Nieren und manifestieren sich nach dem Durchtritt durch die Glomerulumschlingen als Bakteriurie. Selbst bei guter Lagerung des Kranken, vorsichtiger und schmerzloser Einführung eines Instruments in die Harnröhre, kommt es zu Mikrotraumatisierungen des urethralen Epithelschutzes. Die erste Zusammenstellung solcher iatrogen-induzierter Bakteriämien veröffentlichte 1929 W.W.SCOTT (58). Nach SCHMIEDT (56) schwankt die Häufigkeit der instrumentell verursachten Harninfektionen zwischen 2 und 70%. An erster Stelle steht dabei die Katheterung. Schon 24 Stunden nach einmaligem Katheterismus kann man bei 20% der Kranken eine signi-

fikante Bakteriurie feststellen, wenn das Blasenpunk-
tat vor der Kathetereinwirkung steril war (63). Die bei
vielen urogenitalen Eingriffen notwendige Einlage eines
Dauerkatheters weist noch entsprechend größere Infektions-
risiken auf. KASS (30) fand eine Bakteriurie in 98% der
Fälle, wenn der Dauerkatheter 4 Tage verweilte. Ähnliche
Ergebnisse stellten auch andere Autoren fest (24, 76).
Prinzipiell muß bei jedem transurethralen Eingriff, der
die Integrität des harnableitenden Hohlraumsystems stört,
mit den Gefahren einer Keimverschleppung gerechnet werden.

3. Hospitalismus in der Urologie

Obwohl sich durch die Einführung von Antibiotika und
Chemotherapeutika die erfolgreichen Behandlungsmöglich-
keiten der Harninfektionen erheblich vergrößert haben ent-
standen neue therapeutische Probleme. Sie sind bedingt
durch eine zunehmende Resisitenz, insbesondere der in der
Urologie häufigen gramnegativen Keime (3). ERLANSON und
JÖNNSON (15) sowie Untersuchungen von LIPSKY (35) deuteten
an, daß die Erregerresistenz wesentlich davon abhängt, ob
die Infektion spontan entstanden ist oder in einem Kran-
kenhaus erworben wurde. Dabei weisen die Keime bei Hospi-
talinfection eine wesentlich ungünstigere Empfindlichkeits-
lage auf (18). Am Beispiel des zum erstenmal im Jahr 1950
bekanntgewordenen Staphylokokken-Hospitalismus ist auf die-

se Zusammenhänge schon frühzeitig hingewiesen worden (3).

Die Gründe der Resistenzentwicklung sind milieubedingt. Auf offenen Krankenstationen herrscht ein naturgemäß enger Kontakt zwischen Erreger und Antibiotikum. Es ist bekannt, daß zwischen dem vermehrten Antibiotikaverbrauch und der Resistenzentwicklung eine gewisse Korrelation besteht (18). Eine vor allem anfänglich übliche polypragmatische Antibiotikaaanwendung beschleunigte dabei lediglich die Resistenzbildung (19).

Zwei Mechanismen werden zugrundegelegt:

- a) Ursache ist die Therapie selbst. Schon bei subinhibitorischen Antibiotikaspiegeln entwickelt der Keim einen hohen Resistenzgrad (45). Diese Entwicklung erfolgt entweder sprunghaft schon beim einmaligen Kontakt (Streptomycintyp, "one step mutation"), oder sie bildet sich stufenweise erst bei mehrmaliger Auseinandersetzung aus (Penicillintyp, "multiple step mutation") (68). Bei chemisch verwandten Antibiotika besteht eine partielle oder komplette Kreuzresistenz.
- b) Durch die sog. infektiöse episomale Resistenz kommt es zu einer unmotivierten Resistenzentwicklung. Es handelt sich hierbei um die Übertragung von R-Faktoren ("resistance transfer factors"). Das sind Episomen, die aus DNS bestehen und im chromosomal-integrierten oder auch im cytoplasmatischen Zustand vorliegen

können. Nach Aneinanderlagerung von zwei Bakterienzellen, welche nicht der gleichen Spezies angehören müssen, wechseln die R-Faktoren mit Hilfe einer Plasmabrücke von einer Bakterienzelle zur anderen über, wodurch die letztere gegen bestimmte Chemotherapeutika resistent wird, ohne je mit ihnen in Brüherung gekommen zu sein (34, 37, 69). So fand LEBEK, daß die in München vorkommenden R-Faktoren bis zu fünf Resistenzdeterminanten enthalten (34).

Neben diesem infektiösen Hospitalismus, der die offenen chirurgischen Stationen betrifft, gibt es einen spezifisch urologischen Hospitalismus (35). Durch die meist unvermeidlichen diagnostischen und therapeutischen Harnwegseingriffe wird der Kontakt zwischen Hospitalkeim und Harnwegssystem noch verbessert. Häufig bestehen sogar enge Beziehungen zwischen Infektionsquelle und Instrumentarium (56). KANZ (28) hat durch bakteriologische Abklatschversuche die Kontamination von Händen, Schuhen und Kleidung des Pflegepersonals nachgewiesen. An Krankenbetten, Verband- und Katheterwagen, in Harnableitungssystemen sowie auf Fußböden (57) kann die infektiöse Resistenzentwicklung ebenso stattfinden wie im menschlichen Körper (77).

Durch die nachfolgende Selektion persistieren jene Erreger, die ihr Resistenzmuster gegen alle Angriffe der Desinfektion und Chemotherapie mit Erfolg durchgesetzt haben.

Nach SPITZY zeigen diese Keime zusätzlich eine größere Widerstandskraft, Bedürfnislosigkeit und verstärkte Anpassungsfähigkeit (60). Sowohl SCHMIEDT und HOFSTETTER (57) als auch GROTHUESMANN (18) deuteten die Konsequenz an: Bei Dominanz vielfachresistenter Keime beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten schließlich nur noch auf Maßnahmen der "vorantibiotischen Ära".

4. Epidemiologie im Wandel

Mit dem Hospitalismus in der Urologie hat sich zwangsläufig auch die Epidemiologie der Erreger von Harninfektionen im Laufe der Zeit geändert. Eine getrennte Betrachtung der Keimspektren nach dem jeweiligen Infektionsmodus (Spontaninfektion, iatrogene Infektion oder ein Keimvergleich ambulanter oder stationärer Kranker) ist in der urologischen Fachliteratur bisher nur selten vorgenommen worden. Erst in neuerer Zeit wird auf die Notwendigkeit einer bakteriologischen Infektionsanalytik hingewiesen (4).

In diesem Sinne erklären sich die in der Literatur aufgefundenen starken Schwankungen der Anzahl pathologischer Erreger von Harninfektionen. KIENITZ (31) stellte in seiner Zusammenfassung aus 24 Publikationen für den urologischen Bereich folgende Verteilung fest: *Escherichia coli* 23 bis 37%; *Proteus* 7 bis 26%; *Pseudomonas aerugi-*

nosa 2 bis 11%; Klebsiella-Aerobacter 1 bis 15% und Enterokokken 15 bis 27%.

Diesen Angaben stehen Untersuchungen anderer Autoren gegenüber, welche die festgestellte Keimverteilung auf einen definierten Bereich beschränken. So fand MILNER (41) bei bakt. Untersuchungen an hospitalisierten Paraplegikern als Ausdruck der Hospitalinfektion in 80% zwei bestimmte Klebsiellentypen, während E. coli nur vereinzelt auftrat (4%). Bei WEISSBACH (71) dagegen dominierten bei iatrogen infizierten stationären Kranken Pseudomonas aerug. (38%) und Proteus (32%).

Diese regional unterschiedlichen Häufigkeiten scheinen jedoch zeitlich zu korrespondieren. So können aus einer Literaturübersicht gewisse Verlaufstendenzen einzelner Erreger abgesehen werden: Einer der "klassischen Problemkeime" ist seit langem der Proteus durch seinen außerordentlichen Resistenzgrad (10, 28, 52). Das Ansteigen des Pseudomonas wurde vielerorts beschrieben (10, 35, 53, 71). Häufig schon primär resistent gegen die meisten Antibiotika, zeichnet er sich zudem durch seine Anspruchslosigkeit hinsichtlich des Nährmediums aus (20). Neuerdings scheinen Keime der Klebsiella-Aerobacter-Gruppe auch in Mitteleuropa als Hospitalkeime zuzunehmen (20), nachdem LATTIMER (33) schon vor Jahren Beobachtungen über endemisches Auftreten in den USA veröffentlichte.

Die Abgrenzung von Infektion und Kontamination aufgrund der aus Urinproben isolierten Keimzahl stellt sich oft als schwierig dar. Trotz der heutzutage standardisierten Uringewinnungs- und Verarbeitungstechnik (Morgenurin soll sofort untersucht werden) und einer Signifikanzgrenze von 10^5 Keimen pro ml Urin (29), schwankt die Häufigkeit der Mischinfektionen von 10,8 bis 68% (31). Da dieser Anteil in Blasenpunktionsurinen viel geringer gefunden wird (5%), bezweifeln viele Autoren die pathogene Bedeutung aller in Mittelstrahlurinen kultivierten Erreger (42, 43, 63). Besonders häufig als Kontaminationskeime werden Enterokokken angeschuldigt (8, 25, 74).

C. Eigene Untersuchungen

1. Material

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, parallel zu den Untersuchungen von v.SONNENBURG (59), sämtliche Harninfektionen bei stationären urologischen Patienten innerhalb eines 5-jährigen Zeitraums zu erfassen.

Dazu wurden 3323 Krankengeschichten der Jahre 1968 bis 1972 der Urologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E.Schmiedt) ausgewertet. Verwendung fanden dabei nur Unterlagen von Patienten, die die klinischen und diagnostischen Kriterien einer Harninfektion aufwiesen. Als solche wurden angesehen: erhöhte BSG, Fieberanstieg, im Urinsediment mehr als 5 bis 6 Leukozyten und 3 bis 6 Erythrozyten, Zylinder, Bakterien (2, 31). Gesichert wurde die Diagnose durch die quantitative Keimbestimmung mit Keimzahlen von 10^5 pro ml Urin (29).

Dies war bei 1429 der 3323 Patienten der Fall, was einer Infektionsfrequenz von 43% entspricht.

Zur Urindiagnostik wurde der konzentrierte Morgenurin bei den Frauen mittels Katheter entnommen und bei den Männern eine Mittelstrahlportion des Spontanurins in einem sterilen Glasgefäß aufgefangen. 10 ml Urin wurden bei etwa 2000 Upm 5 min zentrifugiert und 1 Tropfen des Sediments unter dem Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung untersucht. Die bakteriologischen Harnuntersuchungen der

Urologischen Klinik wurden bis zum Beginn des Jahres 1971 im Labor der Dermatologischen Klinik der Universität (Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco) und seit 1971 im klinik-eigenen mikrobiologischen Labor (PD. Dr. med. A. Hofstetter) durchgeführt.

Die qualitative Diagnostik (Erregerart) wurde durch Anlegen einer Kultur ermittelt. Die quantitative Bestimmung (Keimzahl) erfolgte im neu eingerichteten Labor der Urologischen Klinik durch das Oberflächenausstrichverfahren bzw. den Uricult-Test. Im dermatologischen Labor führte man nur eine semiquantitative Keimzahlbestimmung durch. Als signifikante Bakteriurie fanden Begriffe wie "viele, sehr viele, reichlich, massenhaft und zahlreich" Verwendung, dagegen wurde bei den Angaben "selten, wenig, einzelne, mäßig und einige" eine nicht verwertbare Kontamination des Urins angenommen. Die Befunde enthielten auch Antibiotogramme (Hemmhof-Verfahren mit Plättchentest nach BAUER-CURBY).

Die Beurteilung der Empfindlichkeiten der isolierten Stämme erfolgte nach dem Durchmesser des Hemmhofs: Mehr als 18 mm = empfindlich (E), 14 bis 18 mm = schwach empfindlich (e), weniger als 14 mm = resistent (R).

Unter der Voraussetzung, daß in der Therapie nur solche Antibiotika Verwendung finden sollten, deren Empfindlichkeit durch Testung eindeutig erwiesen ist, wurden nur

"empfindlich (E)" und "resistent (e+R)" unterschieden (71).

2. Methodik

a. Voruntersuchung

Die sich aus dem Thema der Arbeit ergebenden Überlegungen wurden durch eine Voruntersuchung auf ihre Gültigkeit und Aussagekraft überprüft. Dabei darf von den 252 stichprobenmäßig ausgewählten Krankenberichten der Jahre 1968 bis 1972 (ca. 8% des gesamten Materials) angenommen werden, daß es sich um einen statistisch repräsentativen Querschnitt der Urologischen Klinik München handelt.

Die Auswertung ergab:

1. Bei 96 (40%) der 252 Patienten fand sich eine Harninfektion.
2. 51 (20%) dieser Kranken zeigten schon bei Klinikaufnahme einen infizierten Urin.
3. 45 (18%) Patienten zogen sich eine Harninfektion erst in der Klinik nach instrumentellen Eingriffen zu.
4. Bei 29 (30%) von 96 infizierten Patienten kam es zu einem Keimwechsel.
5. Bei 125 erfaßten Infektionen fanden sich 100 Monoinfektionen (80%), 22 Mischinfektionen mit 2 Keimen (17%), 2 Mischinfektionen mit 3 Keimen (2%) und nur bei einer Mischinfektion traten 4 Keime (1%) auf.
6. Häufigkeit der aufgetretenen Erreger: 154 isolierte

Stämme teilten sich auf in 72 Keime der Proteus-Gruppe (47%), 29 Escherichia coli (19%), 15 Pseudomonas aeruginosa (10%), 12 Enterokokken (8%), je 9 Klebsiella-Aerobacter und Staphylokokkus aureus (6%), 5 Escherichia freundii (3%) und 3 Restkeime (je 0,5%).

7. Gleichzeitig wurden die Antibiotogramme folgender Antibiotika und Chemotherapeutika gegen die erfaßten Keime aufgezeichnet: Ampicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Gentamycin, Nicene^R und Bactrim^R (Untersuchung v. SONNENBURG).
8. Es deuten sich Abhängigkeiten an zwischen der Häufigkeit der iatrogenen und der Wechselinfektionen je nach Aufenthaltsdauer und Eingriffszahl.
9. Es ergaben sich Unterschiede im Keimspektrum bei Männern und Frauen.

Aus den Ergebnissen der Voruntersuchung konnten Fragestellungen erarbeitet werden, die bei der Auswertung des gesamten Krankenguts Anwendung fanden.

b. Datenerfassung

Zur Dokumentation der Patientenbefunde wurde ein Erhebungsbogen nach den Kriterien entworfen, die sich durch die Voruntersuchung und durch Hinweise in der Literatur als sinnvoll zur Erfassung von Harninfektionen vermuten lassen mußten.

Es wurden erfaßt:

1. Alter: ausgedrückt durch das Geburtsdatum
2. Geschlecht
3. Aufenthaltsdauer: erfaßt durch das Einlieferungs- und das Entlassungsdatum
4. Anzahl der urologischen Eingriffe. Als keimverschlep-
pende instrumentelle Eingriffe wurden in Übereinstim-
mung mit der Literatur gewertet: Dauerkatheter, trans-
urethrale Resektion, Zystoskopie, Uretersondierung,
suprapubische Prostatektomie, Pyelo- bzw. Urethroli-
thotomie, Zeiss'sche Schlingenlegung, Lithotripsie,
Nephrektomie, Ostiumschlitzung, Elektrokoagulation (19,
44, 56).
5. Infektionsbedingung. Da die Voraussetzung, unter der
sich eine Harninfektion ereignet, nach Literaturan-
gaben (4, 71) Beziehungen zum Keimspektrum und der
Erregerresistenz aufweist, wurde differenziert zwi-
schen
 - a. sog. Spontaninfektionen, wobei die Harninfektion
schon bei Klinikaufnahme bestand (15, 35).
 - b. sog. iatrogene Infektionen. Hier waren die Patien-
ten sowohl klinisch als auch nach Urindiagnostik zu-
erst ohne Harninfektion, und zogen sich diesen dann
erst im Laufe des stationären Aufenthalts zu (44, 72).
 - c. sog. Wechselinfektion. Während des Klinikaufenthalts
ändert sich das Keimspektrum. Hier wurde noch wei-

ter unterschieden zwischen zwei Formen eines Keimwechsels: der Wechselinfektion während eines spontan entstandenen bzw. der Wechselinfektion als Folgeerscheinung einer iatrogenen Infektion.

6. Folgende Erreger wurden berücksichtigt: *Proteus*, *E. coli*, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylokokkus aureus*, *Klebsiella-Aerobacter*, *E. freundii* und einige Restkeime. Aus der Voruntersuchung ergibt sich, daß mit diesen Keimen ca. 98% aller urologisch-pathogenen Erreger erfaßt werden. Bei Mischinfektionen genügt die Erfassung von höchstens drei Keimen, da die Häufigkeit von 4 oder mehr isolierten Erreger nach der Voruntersuchung lediglich 0,7% betrug.
7. Empfindlichkeitstestungen. Die Keimstämme wurden auf folgende Medikamente getestet: Ampicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Gentamycin. Zusätzlich Verwendung fand Nicene^R und das erst im Jahr 1971 an der Klinik eingeführte Bactrim^R.
8. Personennummer. Jeder bearbeiteten Person wurde eine Laufnummer (Key) zugeordnet.
9. Reproduktion der Personaldaten (aus datentechnischen Gründen notwendig).

Muster des Erhebungsbogens siehe Abb. 1.

Für jede aufgetretene Harninfektion wurde ein eigener Er-

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| | | | |

- | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|----|----|----|
| 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| | | | | 1 | | | |

- 13

2 = weiblich

- | | |
|----|----|
| 14 | 15 |
| | |
- | | |
|----|----|
| 16 | 17 |
| | |
- | | |
|----|----|
| 18 | 19 |
| | |

- | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|
| 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| | | | | | |

- 26

- 27

4 = Wechsellinfektion nach 2

- | | | |
|----|----|----|
| 28 | 29 | 30 |
| | | |

8 =

- 2 = empfindlich

- | Amp | Tet | Chl | Gen | Nic | Bac |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 |

- | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|
| 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |
| | | | | | |

- | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|
| 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 |
| | | | | | |

- 80

hebungsbogen erstellt.

Gleichzeitig mit der Datenerfassung wurden die Informationen so in Zahlen verschlüsselt, daß sie auf computergängige Lochkarten übertragen werden konnten.

c. Datenauswertung

Die Auswertung von ca. 35.000 Einzeldaten erfolgte unter Zuhilfenahme der elektronischen Datenverarbeitung. Es wurde das mit der Blickrichtung auf medizinische Anwendungen konzipierte Informationssystem ISIS (Index-Sequentielles-Informations-System) verwendet.

Folgende Anforderungen wurden gestellt:

1. Schnelle Erlernbarkeit der Handhabung für ungeübte Benutzer.
2. Dynamische Kürze durch besonderen Aufbau der Datenbank (Hauptdatei, Verweisdatei, Plattenspeichersystem).
3. Verknüpfung der Operanden in beliebiger Zahl nach den Regeln der Boole'schen Algebra.
4. Tabellarisches Sortieren von Zielinformationen nach mehreren Kriterien (Sort-modus).
5. Datenschutz: aus Gründen der ärztlichen Schweigepflicht mehrstufig gewährleistet durch die Datenbeschreibung des Systems und das nur dem Benutzer bekannte Paßwort.
6. Entcodierung: einzelfallbezogene Auskünfte können dem Benutzer jederzeit zur Einsicht bzw. dem Vergleich mit

dem Mutterkatalog im Archiv der Urologischen Klinik zugänglich gemacht werden.

7. Eventuelle Erweiterung der aufgebauten Datenbank (48).

d. Datenvergleich

Es konnten ungefähr 600 sinnvolle Diagramme gewonnen werden. Die Ergebnisse wurden mit statistischen Methoden untersucht. Verwendung fand der zweiseitige exakte FISHER-Test für die Vierfeldertafel, wegen unterschiedlich grosser Fallzahlen, die verglichen werden mußten (16). Als nicht exakt genug erwies sich der sonst übliche χ^2 -Test, ebenso wenig die Korrektur nach YATES (23). Tendenzangaben wurden überprüft nach dem Trendtest von COX und STUART (9). Die Berechnung erfolgte unter Zuhilfenahme modernster elektronischer Datenberechnung in der Fortran-Maschinensprache (Formular-Translating-System).

Häufigkeitsunterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ als statistisch signifikant bezeichnet, ein Signifikanzbereich von $0,01 \leq p < 0,05$ als statistisch auffällig.

3. Ergebnisse

a. Allgemeine statistische Übersicht

Von insgesamt 3323 Kranken der Jahre 1968 bis 1972 zeigten 1429 Kranke (43%) die klinischen und bakteriologischen Zeichen einer Harninfektion. Aus 1832 positiven Urinproben wurden 2314 Keimstämme isoliert. 1022 Stämme (44%) fanden sich bei den 811 Kranken, welche schon bei Klinikeintritt infiziert waren ($\hat{=}$ Spontaninfektionsrate von 24,4%). Die restlichen 618 Kranken zeigten als Aufnahmebefund durchgehend einen sterilen Urin und entwickelten eine Harninfektion erst nach ein- oder mehrmaligen operativen wie diagnostisch und therapeutisch instrumentellen Eingriffen ($\hat{=}$ iatrogene Infektionsrate von 18,6%). Ein Keimwechsel (sog. Wechselinfektion) wurde bei 403 der infizierten Kranken ($\hat{=}$ 28,2%) im Laufe ihres stationären Aufenthalts nachgewiesen (Tab.1). Das hohe Probenaufkommen und die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Kranken von 1,6:1 ließ einen Vergleich der Geschlechter zu. Bei Wechselinfektionen erwies sich der Anteil der Frauen als signifikant häufiger (0,8:1).

Die erwartungsgemäß negative Auswahl urologisch stationärer Kranker wird auch bei der Betrachtung des Alters-

Tab. 1: Statistische Übersicht. Aufschlüsselung der
Infektionsbedingungen nach dem Geschlecht
der Patienten und der Anzahl der Keimstämme

a) Spontaninfektion

Geschlecht	Monoinfektion		Mischinfektion		Summe	
	Personen	Keime	Personen	Keime	Personen	Keime
Männer	373	373	120	256	493	629
Frauen	249	249	69	144	318	393
Summe	622	622	189	400	811	1022

b) iatrogene Infektion

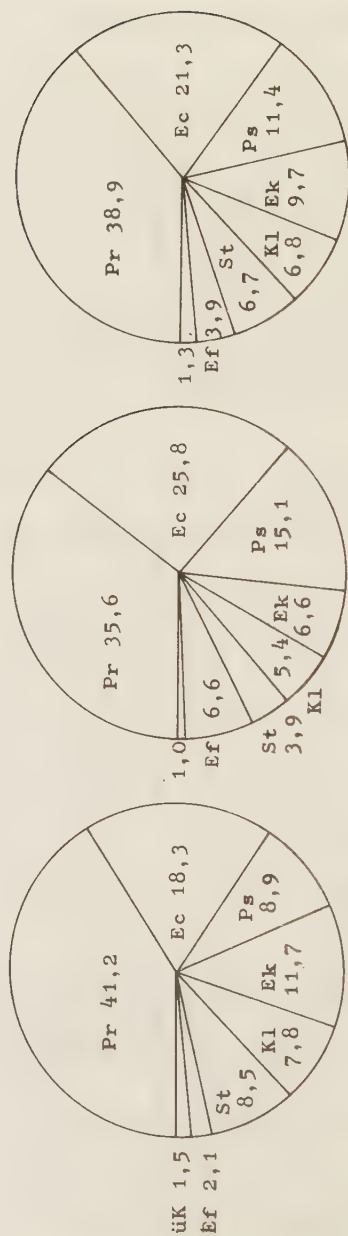
Geschlecht	Monoinfektion		Mischinfektion		Summe	
	Personen	Keime	Personen	Keime	Personen	Keime
Männer	274	274	117	268	391	542
Frauen	180	180	47	96	227	276
Summe	454	454	164	364	618	818

c) Wechselinfektion

Geschlecht	Monoinfektion		Mischinfektion		Summe	
	Personen	Keime	Personen	Keime	Personen	Keime
Männer	152	152	30	66	182	218
Frauen	191	191	30	65	221	256
Summe	343	343	60	131	403	474

Abb. 2: Prozentuale Keimverteilung aller isolierten Erreger.

Aufschlüsselung nach dem Geschlecht. Angaben in Prozent.



Pr = Proteus Ec = Escherichia coli Ps = Pseudomonas aeruginosa
 Ek = enterokokken Kl = Klebsiella-Aerobacter St = Staphylokokkus aureus
 Ef = escherichia freundii üK = übrige Keime

Tab. 2: Aufschlüsselung der Urinproben aller Patienten nach dem Geschlecht und der je Probe isolierten Keimzahl

Isoliert je Probe	Männer	Frauen	Männer + Frauen
1 Keim	800	620	1420 = 77,5 %
2 Keime	209	133	342 = 18,7 %
3 Keime	57	13	70 = 3,8 %
Summe	1066	766	1832 = 100,0 %

Tab. 3: Keimverteilung aller isolierten Erreger.
Aufschlüsselung nach dem Geschlecht

Erreger	Männer	Frauen	Summe
Proteus	572	329	901
Escherichia coli	254	239	493
Pseudomonas aerug.	124	140	264
Enterokokken	163	61	224
Klebsiella-Aerob.	108	50	158
Staphylok. aureus	118	36	154
Escher. freundii	29	61	90
übrige Keime	21	9	30
Summe	1389	925	2314

durchschnitts deutlich. Er betrug bei Männern 62 Jahre, bei Frauen dagegen nur 45 Jahre.

Die prozentuale Keimverteilung aller 2314 isolierten Stämme geben Abb. 2 und Tab. 3 wider. Am häufigsten wurden Vertreter der Proteus-Gruppe mit 38,9% isoliert, gefolgt von E. coli mit 21,3% und Pseudomonas aerug. mit 11,4%. Anteilsmäßig unter 10% blieben Enterokokken (9,7%), Klebsiella-Aerobacter-Keime (6,8%) und Staphylokokkus aureus (6,7%). E. freundii (3,9%) oder gar Restkeime (1,3%) traten kaum in Erscheinung.

Bei dem hohen Probenaufkommen unterschieden sich die Keimspektren bei Männern und Frauen fast durchweg in statistisch signifikanter Weise. So ließen sich bei Frauen häufiger E. coli und Pseudomonas isolieren. Dagegen erweist sich bei Männern der größere Anteil von Proteus, grampositiven Enterokokken sowie von Staphylokokkus aur. als statistisch signifikant. Das Überwiegen von Klebsiella-Aerobacter bei Männern ist jedoch auffällig.

b. Keimspektrum und Infektionsart

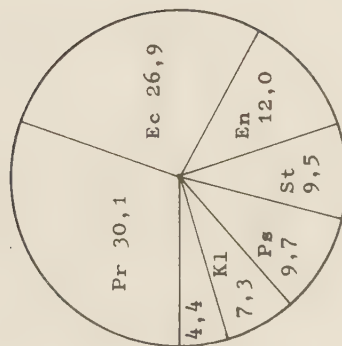
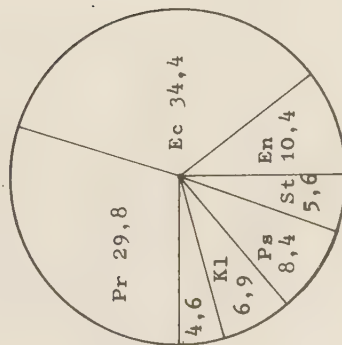
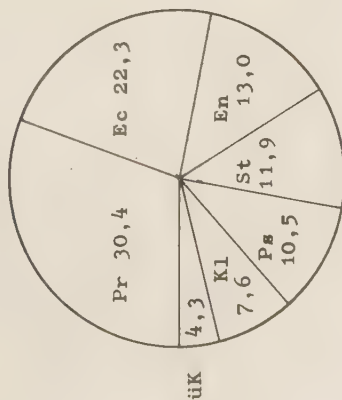
Bei den Kranken, deren Harninfektion außerhalb der Klinik erworben wurde (sog. Spontaninfektion), herrschten erwartungsgemäß die bei urologischen Infektionen bekannten Erreger vor. Keime der Proteus-Gruppe (30,1%) sowie E. coli (26,9%) hatten den größten Anteil am Keimspektrum.

Abb. 3 a-c: Prozentuale Keimverteilung bei Spontaninfektionen.

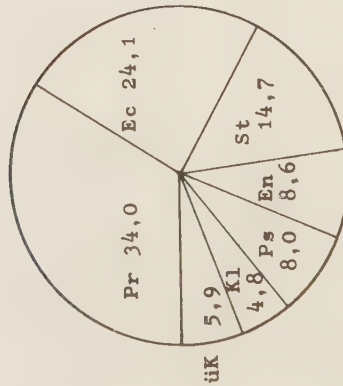
Aufschlüsselung nach Mono- und Mischinfektionen

und dem Geschlecht der Patienten. Angaben in Prozent.

3a) MONO- UND MISCHINFEKTION

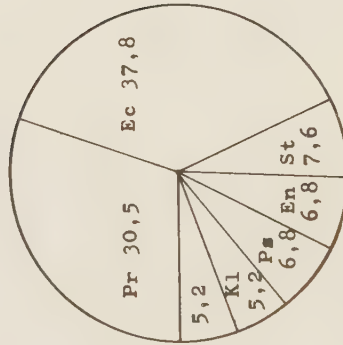


3b) MONOINFEKTION



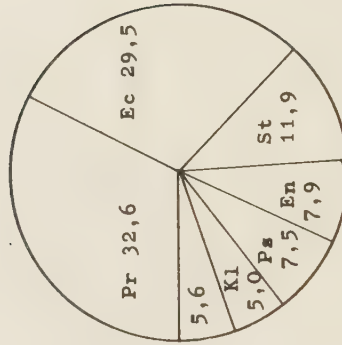
373 Stämme

MÄNNER



249 Stämme

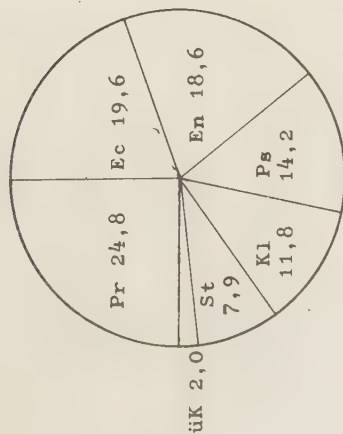
FRAUEN



622 Stämme

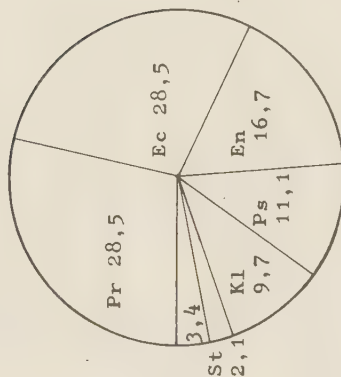
MÄNNER + FRAUEN

3c) MISCHINFEKTION



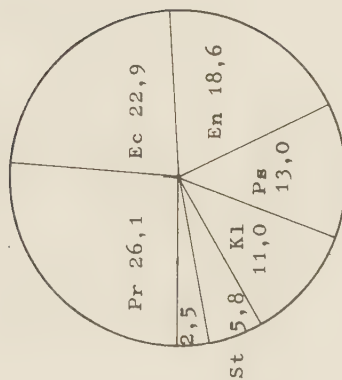
256 Stämme

MÄNNER



144 Stämme

FRAUEN

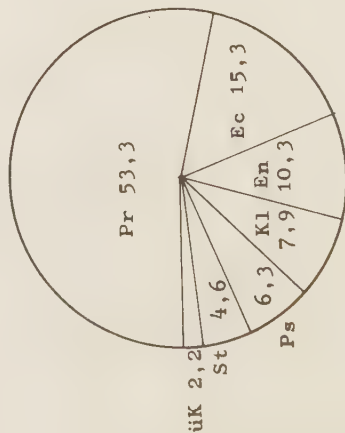


400 Stämme

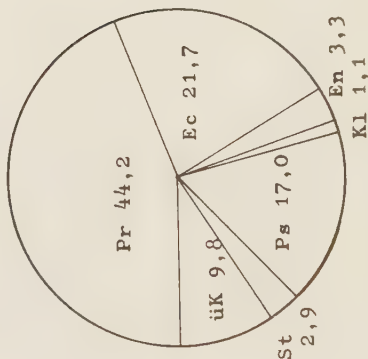
MÄNNER + FRAUEN

Abb. 4 a-c: Prozentuale Keimverteilung bei iatrogenen Infektionen.
Aufschlüsselung nach Mono- und Mischinfektion und dem
Geschlecht der Patienten. Angaben in Prozent.

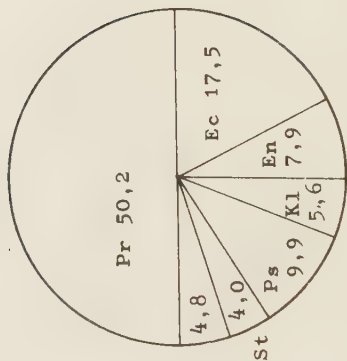
4a) MONO- UND MISCHINFektion



542 Stämme
MÄNNER

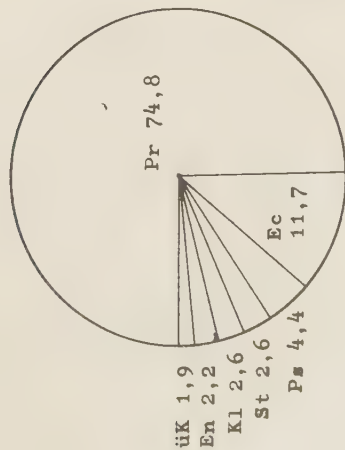


276 Stämme
FRAUEN



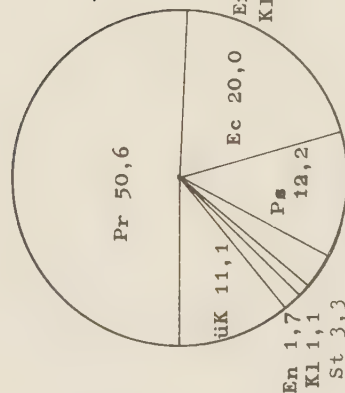
818 Stämme
MÄNNER + FRAUEN

4b) MONOINFEKTION



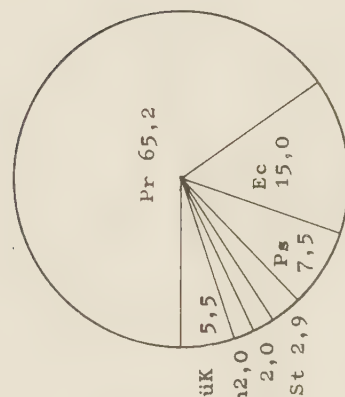
274 Stämme

MÄNNER



180 Stämme

FRAUEN



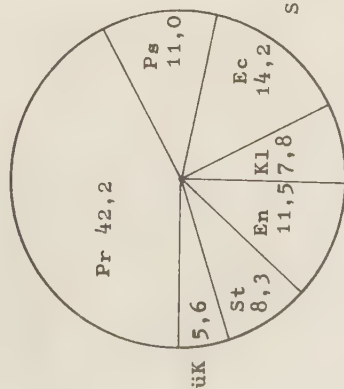
454 Stämme

MÄNNER + FRAUEN

Abb. 5 a-c: Prozentuale Keimverteilung bei Wechselinfektionen.

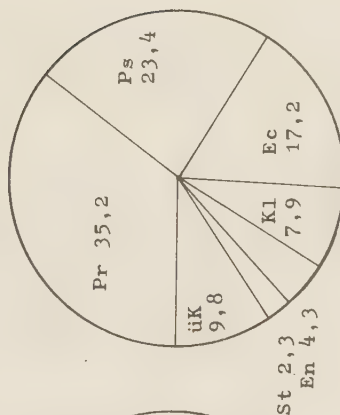
Aufschlüsselung nach Mono- und Mischinfektionen und dem Geschlecht der Patienten. Angaben in Prozent.

5a) MONO- UND MISCHINFektion



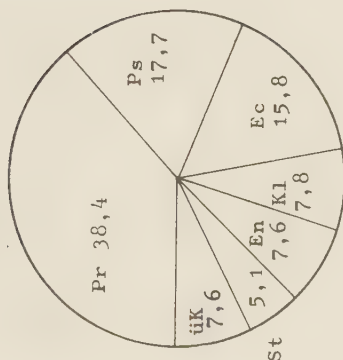
218 Stämme

MÄNNER



256 Stämme

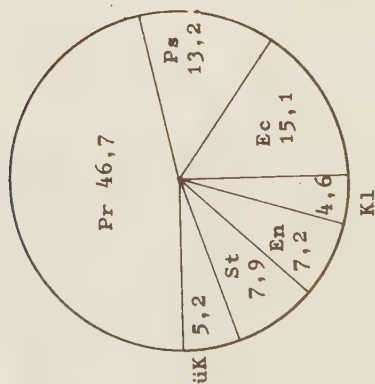
FRAUEN



274 Stämme

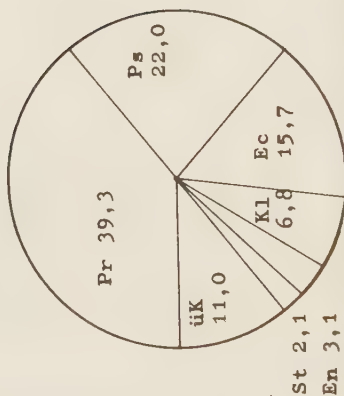
MÄNNER + FRAUEN

5b) MONOINFEKTION



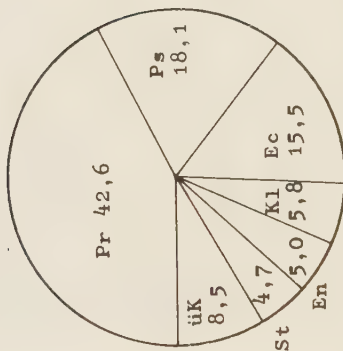
152 Stämme

MÄNNER



191 Stämme

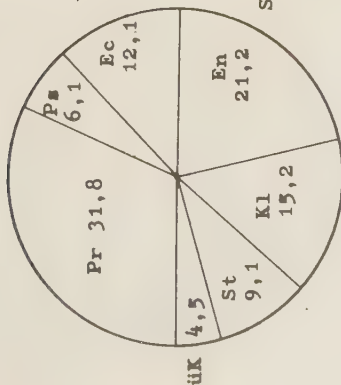
FRAUEN



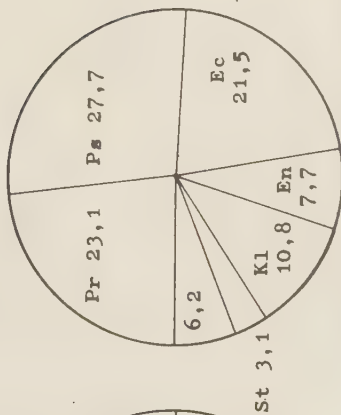
343 Stämme

MÄNNER + FRAUEN

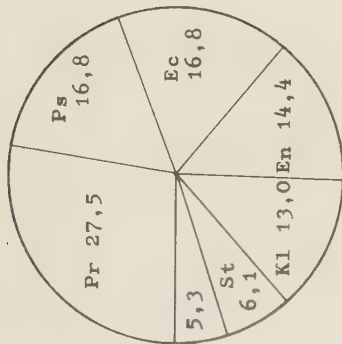
5c) MISCHINFektion



66 Stämme
MÄNNER



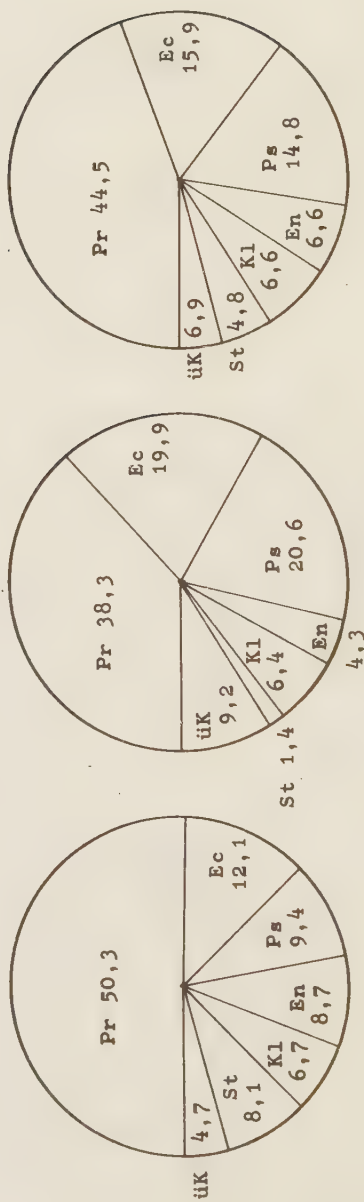
65 Stämme
FRAUEN



131 Stämme
MÄNNER + FRAUEN

Abb. 6: Prozentuale Keimverteilung bei Wechselinfektionen nach Spontaninfektionen. Aufschlüsselung nach dem Geschlecht der Patienten. Angaben in Prozent.

MONO- UND MISCHINFektion



149 Stämme

MÄNNER

141 Stämme

FRAUEN

290 Stämme

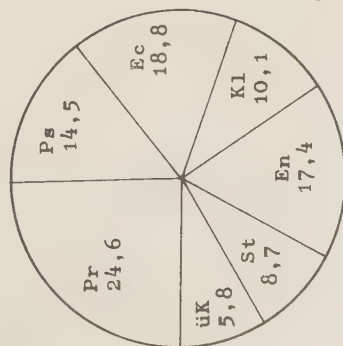
MÄNNER + FRAUEN

Abb. 7: Prozentuale Keimverteilung bei Wechselinfektionen nach

iatrogenen Infektionen. Aufschlüsselung nach dem Geschlecht.

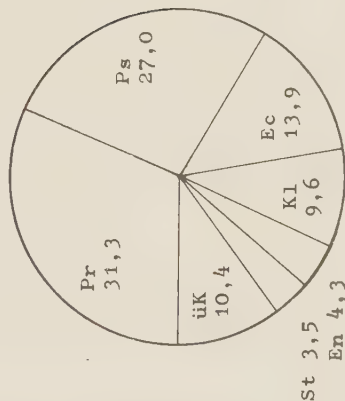
Angaben in Prozent.

MONO- UND MISCHINFektion



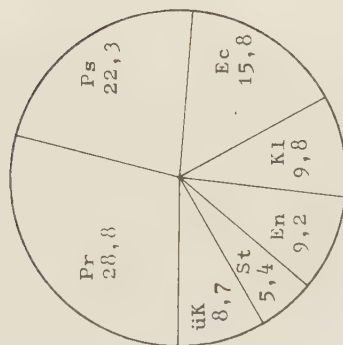
69 Stämme

MÄNNER



115 Stämme

FRAUEN



184 Stämme

MÄNNER + FRAUEN

Deutlich seltener traten die übrigen Keime auf (Abb. 3a). Die Analyse der Urinproben, die erst durch keimverschleppende urologische Eingriffe innerhalb der Klinik infiziert wurden (iatrogene Infektion), zeigt gegenüber Spontaninfektionen eine auffällig abweichende Erregerbeteiligung (Abb. 4a). Infektionen mit *Proteus* treten hier signifikant häufiger auf (50,2% gegenüber 30,1% bei Spontaninfektionen). Dieser hohe prozentuale Anteil läßt die anderen Erregerarten naturgemäß zurücktreten. So beträgt der Anteil von *E. coli* 17,5% und *Staphylokokkus aur.* 4,0%. Schlüsselt man die Erregerbeteiligung iatrogenen Infektionen nur anhand monoinfizierter Urinproben auf, dann stellt sich der prozentuale Unterschied noch deutlicher dar: *Proteus*keime werden nun in 65,2% (32,6% bei Spontaninfektionen) und *E. coli* sowie *Staphylokokkus aur.* in 29,5% bzw. 11,9% bei Spontaninfektionen isoliert (vgl. Abb. 3b u. 4b).

Ein Keimwechsel konnte bei 403 Kranken im Laufe ihres stationären Aufenthalts nachgewiesen werden. Wie aus der Abb. 6 hervorgeht, findet sich beim Infektionsmodus "Wechselinfektionen nach Spontaninfektionen" eine *Proteus*beteiligung von 44,5%, die dem Signifikanzbereich der schon bei iatrogenen Infektionen festgestellten *Proteus*häufigkeit entspricht (50,2%). Das Gleiche ergibt sich auch bei Gegenüberstellung der übrigen Erregeranteile. Einzig *Pseu-*

domonas aerug. (14,8%) weicht in statistisch auffälliger Weise von der in iatrogen infizierten Urinproben gefundenen Häufigkeit ab (9,9%).

An dieser Stelle muß erwähnt werden, daß Signifikanzberechnungen mathematisch-statistische Methoden darstellen, die bei häufiger Anwendung eine (ihrer Definition eigene) bestimmte Quote von Falschaussagen liefern, die im Bereich des Zufalls liegen. Daraus folgt, daß jedes errechnete Ergebnis nur im Gesamtzusammenhang betrachtet werden darf.

In diesem Sinn ist die folgende Aussage zulässig: Die Erregerbeteiligung zeigt keinen Unterschied zwischen den Infektionsbedingungen "iatrogene Infektion" und "Wechselinfektion nach Spontaninfektion".

Vergleicht man hingegen die Keimspektren bei iatrogenen Infektionen einerseits und andererseits bei Wechselinfektionen, die im Verlauf iatrogenen Infektionen auftraten (Abb.7), so ergibt sich hier ein signifikanter Rückgang von Proteus (28,8% zu 50,2%). Dies wird verständlich, da durch die Vorherrschaft von Proteus in iatrogen infizierten Urinproben bei einem Erregerwechsel eine entsprechende "Lücke" im Keimspektrum frei wird. So wird die signifikante Zunahme von Pseudomonas aerug. (22,3% zu 9,9%) verständlich. Das gleichzeitig vermehrte Auftreten von Klebsiella-Aerobacter bei postinstrumentellen Wechselinfektionen erweist sich nur als statistisch auffällig.

Zusammenfassend wird deutlich: Es bestehen hinsichtlich des Infektionsmodus Unterschiede der Erregerhäufigkeiten (vgl. Abb. 4a, 5a, 6a). Besonders die Keimspektren der innerhalb des Krankenhauses erworbenen Harninfektionen zeigen die Vorherrschaft einiger weniger Erreger (Proteus, Pseudomonas und bedingt Klebsiella-Aerobacter). Eine weiter differenzierte Form ist die Aufschlüsselung nach Wechselinfektionen. Zeigt sich die Keimverteilung bei den Infektionsarten "iatrogene Infektion" und "Wechselinfektion nach Spontaninfektion" identisch, so stellen sich bei Gegenüberstellung von "iatrogenen Infektionen" und von "Wechselinfektionen nach iatrogenen Infektionen" aufschlußreiche Keimverschiebungen dar.

c. Keimspektrum bei Mono- und Mischinfektionen

Schlüsselt man die infizierten Urine nach der Zahl der Keimstämme pro Urinprobe auf (Tab. 2), so tritt das Überwiegen von Einfachinfektionen klar hervor. Aus den 1832 Urinproben wurden 1419 Monokulturen (77,5%) gezüchtet. Der Anteil der Mischinfektionen geht mit der Zahl der an ihnen beteiligten Erregergruppen zurück. Mit zwei Keimen waren 342 Kulturen (18,7%) infiziert, während drei Keime nur bei 70 Urinproben (3,8%) isoliert werden konnten. Die Häufigkeit von Einfach- und Mischinfektionen lagen bei Urinen männlicher und weiblicher Herkunft eng beisammen.

Eine unterschiedliche Beteiligung der Mischinfektionen stellt sich bei den einzelnen Infektionsarten heraus. Während sich sowohl bei spontanen als auch bei iatrogenen Infektionen bei 24,6% aller harninfizierten Patienten mehrere Erreger gleichzeitig kultivieren ließen, sank diese Quote bei Wechselinfektionen auf 14,9% ab (Tab. 1).

Der Vergleich der Keimverteilungen bei Einfachinfektionen mit den bei Mischinfektionen zeigt signifikante Häufigkeitsunterschiede. So werden die bei Monoinfektionen vorherrschenden urinpathogenen Erreger (*Proteus*, *E. coli*) in mehrfach infizierten Urinproben fast durchweg signifikant seltener gefunden, und die festgestellten Häufigkeitsunterschiede durch das Auftreten zusätzlicher Mischkeime verwischt. Deutlich kann das beim Keimvergleich der Harnproben iatrogenen Herkunft demonstriert werden: Der Rückgang von *Proteus* in mischinfizierten Proben erweist sich als signifikant (31,6% zu 65,2%) durch das gleichzeitig häufigere Auftreten von Enterokokken (15,4% zu 2,0%), *Klebsiella-Aerobacter* (10,2% zu 2,0%), sowie von *Pseudomonas* (12,9% zu 7,5%) (Abb. 4b und 4c). Der Anstieg dieser Keime in Mischkulturen findet sich auch bei Spontaninfektionen: statt 7,9% in Monokulturen erweist sich der Enterokokkenanteil in Mischkulturen mit 18,6% als größer; *Pseudomonas* steigt von 7,5% auf 13% und ebenso *Klebsiella-Aerobacter* von 5,0% auf 11,0% (Abb. 3b und c).

Uneinheitlich hingegen zeigt sich dieses Verhalten bei den im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Hier ist die Zunahme von *Pseudomonas* nur in mischinfizierten Proben der Frauen signifikant nachzuweisen, nicht dagegen bei Männern. Umgekehrt finden sich ausschließlich bei Mischkulturen der Männer höhere Anteile von Enterokokken und *Klebsiella-Aerobacter* (vgl. Abb. 4b und 5b).

d. Keimspektrum bei Männern und Frauen

Bei Gegenüberstellung einfachinfizierter Urine männlicher und weiblicher Patienten ergeben sich ebenfalls Unterschiede in der Beteiligung der Keimspezies (Abb. 3b, 4b, 5b).

Bei allen Infektionsbedingungen ließ sich *E. coli* in den Urinproben weiblicher Patienten auffallend häufiger isolieren als bei Männern.

Während *E. coli* bei spontaninfizierten Frauen noch den größten Anteil am Keimspektrum hatte (37,8%), wurden bei Krankenhausinfektionen weiblicher Patienten häufiger *Proteus*keime gefunden (50,6% bei iatrogenen Infektionen und 39,3% bei Wechselinfektionen). Bei den Harninfektionen der Männer herrschten dagegen durchgehend *Proteus*keime vor. So konnte bei den durch instrumentelle Eingriffe hervorgerufenen Harninfektionen *Proteus* sogar mit einem Anteil von 74,8% isoliert werden und trat damit signifikant häufiger als bei Frauen auf (50,6%). Die größere Beteiligung von

Staphylokokkus aur. bei einfachinfizierten Urinproben von Männern zeigte sich signifikant außer bei Spontaninfektionen (14,7% zu 7,6%) auch bei den Wechselinfektionen (7,9% zu 2,1%), lag jedoch bei den iatrogenen Infektionen männlicher und weiblicher Patienten im selben Signifikanzbereich.

e. Keimspektrumänderung

Die zuvor dargestellten Keimspektren wurden nach Jahren aufgeschlüsselt und verglichen. Die hohen Fallzahlen ließen statistische Aussagen über die Veränderung von Keimverteilungen zu, sowie Tendenzen im Keimverlauf über die Jahre 1968 bis 1972 aufzeigen.

Abb. 8 und Tab. 4 zeigen, daß sich der in der Gesamtübersicht festgestellte Anteil von Proteuskeimen (30,1%) und von Staphylokokkus aur. (9,5%) im Zeitraum der beobachteten Jahre bei Spontaninfektionen nicht verändert hat. Dagegen ist eine signifikante Abnahme von Pseudomonas aerug. von 12,4% (1968) bis 2,6% (1972) sowie von E. coli (29% auf 16,5%) zu verzeichnen. Diesem Rückgang steht jedoch eine stetige Zunahme von Enterokokken entgegen. Betrug deren Anteil noch im Jahr 1969 nur 4,3%, so wurden 1972 bereits bei 27,8% aller Spontaninfektionen Enterokokken isoliert. Nicht einheitlich stellt sich der Verlauf von Keimen der Klebsiella-Aerobacter-Gruppe dar.

Abb. 8: Keimspektrumänderung bei Spontaninfektionen
über die Jahre 1968 bis 1972.

Aufschlüsselung nach Keimspezies.

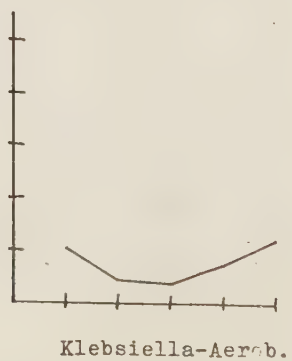
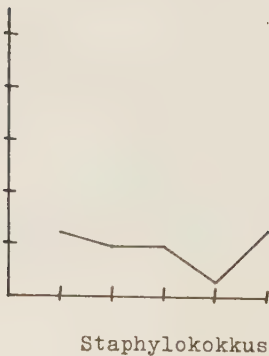
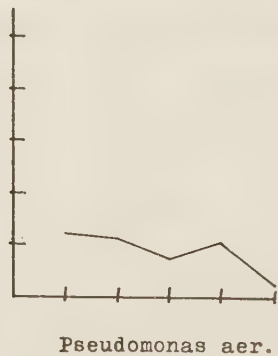
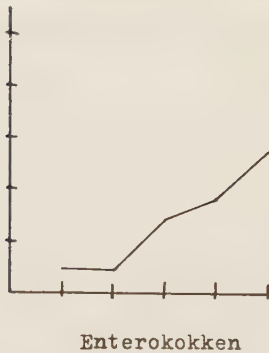
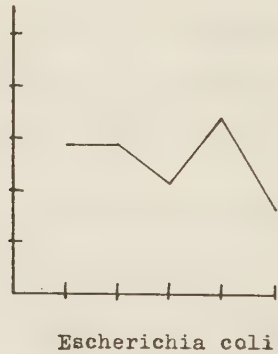
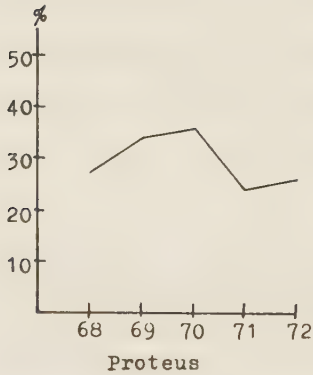


Abb. 9: Keimspektrumänderung bei iatrogenen Infektionen
über die Jahre 1968 bis 1972. Aufschlüsselung nach Keimspezies und teilweise nach dem Geschlecht.

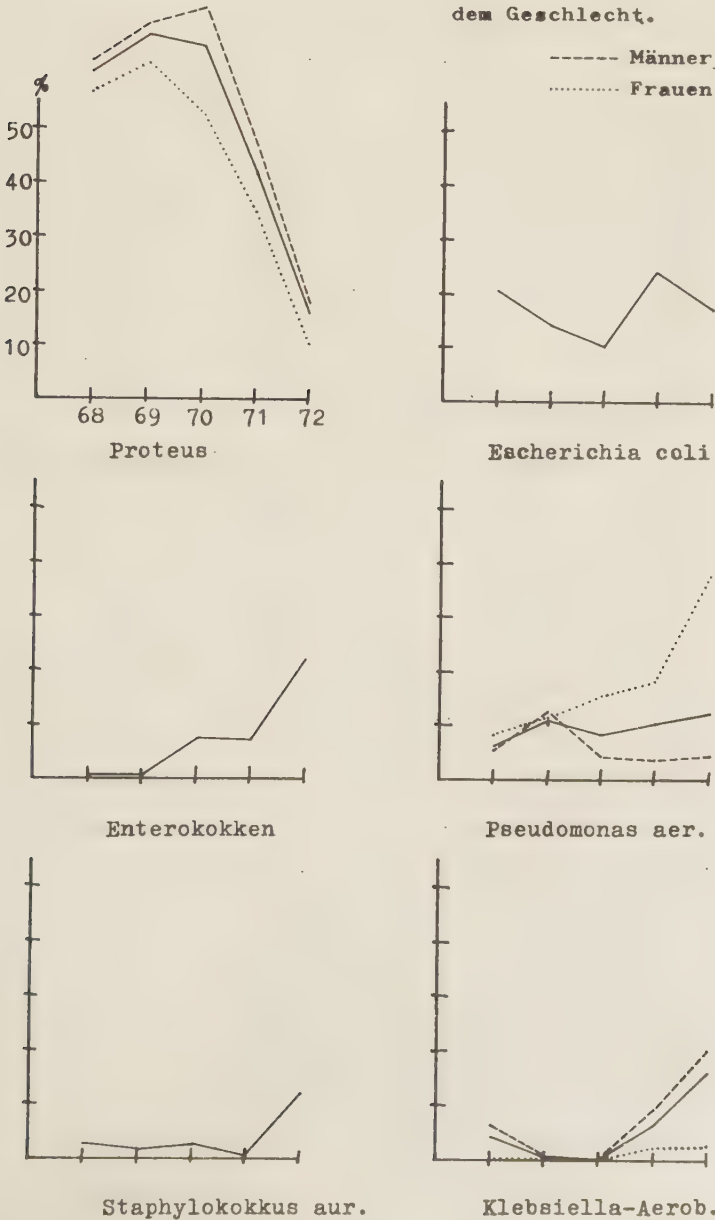
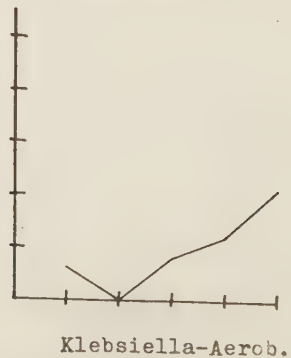
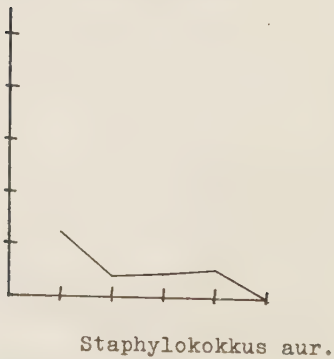
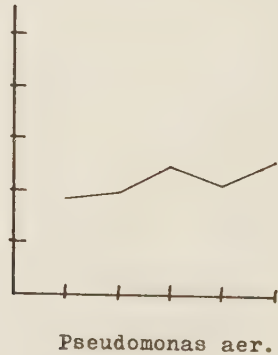
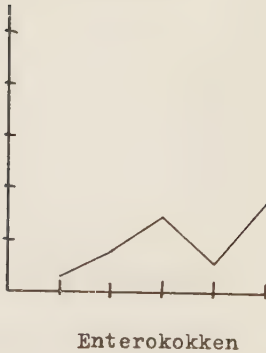
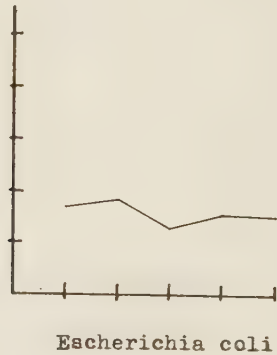
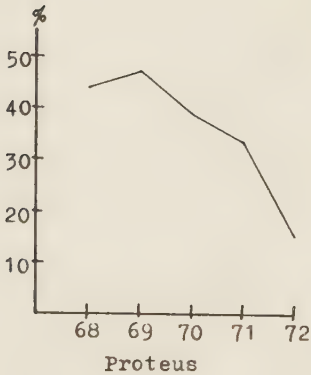


Abb. 10: Keimspektrumänderung bei Wechsellinfektionen über die Jahre 1968 bis 1972. Aufschlüsselung nach Keimspezies.



Tab. 4: Keimverlauf über die Jahre 1968 bis 1972. Aufschlüsselung der Keimspezies nach den Infektionsbedingungen: Spontaninfektion, iatrogene Infektion und Wechsellinfektion. Angaben in absoluten Zahlen.

	Spontaninfektion					iatrogene Infektion					Wechsellinfektion				
	68	69	70	71	72	68	69	70	71	72	68	69	70	71	72
Proteus	66	80	84	48	30	86	106	115	77	27	50	41	45	39	7
Escherichia coli	70	68	50	68	19	29	22	18	45	29	19	16	15	18	7
Enterokokken	11	10	34	36	32	1	1	13	13	37	3	3	14	9	7
Pseudomonas aerug	30	27	18	21	3	9	17	15	19	21	17	15	22	18	12
Staphylokok. aur.	30	23	23	6	15	4	3	5	1	20	7	2	5	5	5
Klebsiella-Aerob.	26	11	9	15	14	6	1	0	12	27	10	1	7	13	6
übrige Keime	8	15	15	5	2	5	5	8	16	5	6	8	7	13	2
Summe	241	234	233	199	115	140	155	174	183	166	112	86	115	115	46

Einem Rückgang bis zum Jahr 1969 steht ab 1970 eine statistisch auffällige Zunahme von 3,9% auf 12,2% gegenüber. Die unterschiedlichen Erregerhäufigkeiten bei Spontaninfektionen und iatrogenen Infektionen äußern sich auch im ungleichen Keimverlauf. Errechnete sich der Proteusanteil bei iatrogenen Harninfektionen für die Jahre 1968 bis 1972 mit durchschnittlich 50,2%, so deckt die Gegenüberstellung der fünf Jahre die mäßige Aussagekraft eines solchen Durchschnittwertes auf (Abb.9 und Tab. 4). 1969 wurden noch in 68,4% aller Urinproben Proteuskeime festgestellt. Innerhalb von drei Jahren jedoch vollzog sich ein Rückgang bis 16,3%. Diese Tendenz war bei iatrogen infizierten Frauen sogar schon früher festzustellen. Ein signifikant stetiger Anstieg läßt sich bei Enterokokken nachweisen (1968: 0,7%, 1972: 22,3%), wogegen die Zunahme von Pseudomonas und Klebsiella-Aerobacter erst durch die Aufschlüsselung nach dem Geschlecht der Patienten erkannt werden kann: Während Pseudomonas nur bei Frauen einen signifikant ansteigenden Verlauf hat (1969: 6,5%, 1972: 38,5%), findet sich die Zunahme von Klebsiella ausschließlich in männlich iatrogen infizierten Urinen erst seit 1970 (1970: 0%, 1972: 20,5%).

Die beobachteten Keimwechsel vollzogen sich ausnahmslos während des Krankenhausaufenthalts der Patienten. Die Annahme, daß somit das Keimreservoir der Erreger von iatrogenen und von Wechselinfektionen identisch sein muß, be-

stätigte sich auch schon beim Vergleich der Keimspektren. Erwartungsgemäß zeigt auch die jährliche Gegenüberstellung der Erregeranteile tendenziell gleichartiges Verhalten. Der Rückgang von Proteuskeimen verläuft bei Wechselinfektionen ebenfalls erst ab dem Jahr 1969 signifikant (1969: 44,6%, 1972: 15,2%). Dem seit 1968 gleichbleibenden Verhalten von E. coli steht ein Anstieg von Enterokokken, Pseudomonas sowie Klebsiella gegenüber. Eine eindeutige Signifikanzberechnung bzw. eine Aufschlüsselung nach dem Geschlecht scheitert an den zu geringen Fallzahlen dieser Erreger (Abb. 10 und Tab. 4).

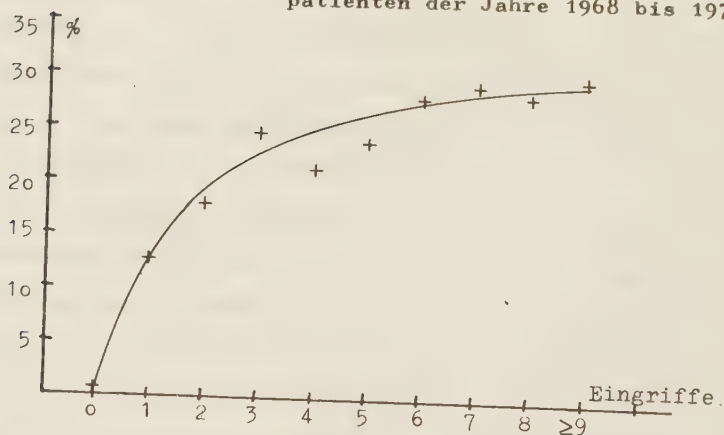
f. Infektionsrisiko bei iatrogenen und Wechselinfektionen

Es wurde geprüft, ob eine Abhängigkeit der Häufigkeit iatrogenen Infektionen und der aufgetretenen Wechselinfektionen von der Zahl urologisch keimverschleppender Eingriffe bzw. der stationären Aufenthaltsdauer besteht. Dies muß aufgrund der gefundenen Ergebnisse eindeutig bejaht werden.

Die Grundlage der Berechnungsmethode beruht auf der Auswahl der harninfizierten Patienten (43% des urologischen Krankenguts). Die Darstellung der iatrogenen Infektionsrisiken in der Tab. 5 und Tab. 6 sowie den entsprechenden Abb. 11 und 12 ist zulässig unter der Voraussetzung, daß

Abb. 11 und Tab. 5: Iatrogenes Infektionsrisiko.

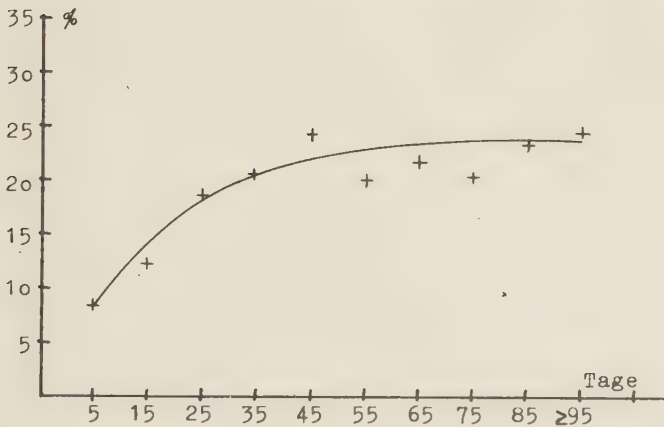
Aufschlüsselung nach der Zahl
urologisch-instrumenteller Ein-
griffe. Bezogen auf alle Klinik-
patienten der Jahre 1968 bis 1972.



Eingriffe	iatrogen infizierte Patienten	urologische Patienten	P _e
0	2	275	0,007
1	84	653	0,128
2	164	895	0,183
3	175	704	0,249
4	82	379	0,216
5	50	207	0,242
6	31	109	0,284
7	16	54	0,296
8	4	14	0,286
≥9	10	33	0,303
Summe	618	3323	0,186

Abb. 12 und Tab. 6: Iatrogenes Infektionsrisiko.

Aufschlüsselung nach der Aufenthalts-
dauer der Patienten. Bezogen auf alle
Klinikpatienten der Jahre 1968 bis 1972.

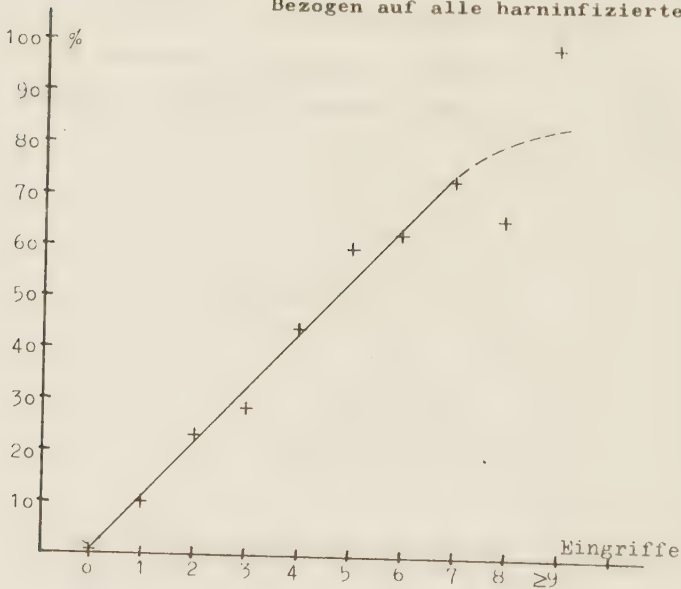


Tage	iatrogen infizierte Patienten	urologische Patienten	P _t
5	20	235	0,085
15	76	609	0,125
25	159	839	0,190
35	149	714	0,209
45	97	393	0,247
55	37	181	0,204
65	33	149	0,221
75	16	77	0,208
85	10	42	0,238
≥95	21	84	0,250
Summe	618	3323	0,186

Abb. 13 und Tab. 7: Risiko einer Wechselinfektion.

Aufschlüsselung nach der Zahl urologisch-instrumenteller Eingriffe.

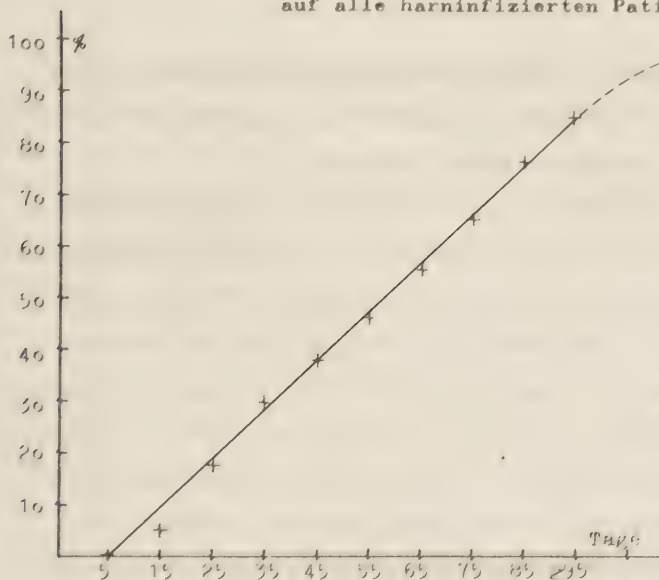
Bezogen auf alle harninfizierten Patienten.



Eingriffe	Patienten mit Keimwechsel	harn-infizierte Patienten	P _e
0	1	118	0,008
1	30	281	0,107
2	91	385	0,236
3	89	303	0,294
4	73	163	0,448
5	54	89	0,607
6	30	47	0,638
7	17	23	0,739
8	4	6	0,667
≥9	14	14	1,000
Summe	403	1429	0,282

Abb. 14 und Tab. 8: Risiko einer Wechsellinfektion.

Aufschlüsselung nach der Aufenthaltsdauer der Patienten. Bezogen auf alle harninfizierten Patienten.



Tage	Patienten mit Keimwechsel	harn-infizierte Patienten	P _t
5	1	101	0,010
15	14	262	0,053
25	66	361	0,183
35	33	307	0,303
45	65	163	0,385
55	37	78	0,474
65	36	64	0,563
75	22	33	0,667
85	14	18	0,778
≥95	31	36	0,861
Summe	373 *	1423	0,265

* = mehrmalige Keimwechsler wurden nicht erfasst

keine signifikant abweichenden Eingriffshäufigkeiten bzw. Unterschiede der Aufenthaltsdauer zwischen harninfizierten und infektionsfreien Kranken bestehen.

Aus Tab. 5 und Abb. 11 ist die Zunahme des iatrogenen Infektionsrisikos in Abhängigkeit von der Eingriffszahl zu ersehen. Die geringe Falschaussage der Darstellung wird beim P-Wert = 0,007 deutlich: nur zwei der 275 Kranken, bei denen kein instrumenteller Eingriff durchgeführt wurde, waren "iatrogen" infiziert. Jedoch schon 1 bzw. 2 Eingriffe zeigen die beträchtliche (statistische) Infektionsgefährdung der Kranken (13% bzw. 18%), wogegen sich das Risiko mit zunehmender Eingriffshäufigkeit kaum mehr verändert (25% bis 30%).

Ein ähnliches Verhalten wird aus der Darstellung der Abhängigkeit iatrogenen Infektionen von der Aufenthaltsdauer unserer Kranken ersichtlich (Abb. 12 und Tab. 6).

Da gerade Notfallsituationen frühzeitiger urologisch-instrumenteller Intervention bedürfen, beträgt die iatrogene Infektionsquote nach 5 Tagen bereits 8,5%. Nur sehr schleichend steigt danach das Infektionsrisiko an und nähert sich asymptotisch einem Grenzwert von 25%.

Streng lineare Abhängigkeiten lassen sich im Verhalten von Wechselkeimen erkennen. Mit zunehmender Eingriffshäufigkeit (Abb. 13 und Tab. 7) bzw. Aufenthaltsdauer (Abb. 14 und Tab. 8) werden die beim harninfizierten Kranken iso-

lierten Erreger immer häufiger gegen die urologischen Stationen vorherrschenden Keime ausgetauscht. So beträgt bei etwa 10 Eingriffen bzw. nach etwa 100 Tagen (14 Wochen) die Keimwechselquote annähernd 100%. Insgesamt trat bei 28,2% unserer Kranker mit Harninfektionen eine solche Wechselinfektion auf.

D. Diskussion

Im Mittelpunkt der Analyse standen bakteriologische Gesichtspunkte. Es wurde der Versuch unternommen, die bei Harninfektionen isolierten Erreger innerhalb vorher genau definierter Infektionsbereiche nach Häufigkeiten zu ordnen und zu vergleichen. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen Tendenzen auf, die weitgehend statistisch zu sichern waren, beanspruchen jedoch keine Allgemeingültigkeit: Die Untersuchung gibt nur Auskunft über die Situation an der Urologischen Klinik der Universität München in den Jahren 1968 bis 1972. In diesem Sinn ist der Literaturvergleich nur zulässig unter dem Blickwinkel einer örtlich und zeitlich unterschiedlichen bakteriologischen Eigendynamik. Zusätzlich ist ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den von anderen Autoren veröffentlichten Zahlenangaben schwierig, da nur selten nach den hier vorgenommenen Infektionsbedingungen unterschieden wurde.

Gesamtkeimspektrum

Das epidemiologische Zustandsbild der Urologischen Klinik in München während der Jahre 1968 bis 1972 vermittelt die Darstellung aller bei signifikanten Bakteriurien isolierten Erreger. Die Beteiligung der einzelnen Keimspezies weicht von den Angaben anderer Autoren jedoch ab (Tab. 9).

In unserem Material läßt sich ein deutliches Überwiegen von Proteuskeimen feststellen, die mit 38,9% an der Spitze liegen, während E. coli mit 21,3% folgt. Mit 11,4% ist der Pseudomonas-Anteil vergleichsweise relativ höher als der Literaturdurchschnitt, während die Beteiligung von Klebsiella-Aerobacter (6,8%) sowie von Staphylokokkus aureus (6,7%) etwa den Angaben anderer Untersucher entspricht; Der Anteil der Enterokokken lag mit 9,7% jedoch deutlich darunter.

Zu dem - gerade bei E. coli, Proteus und Enterokokken - deutlichen Abweichen eigener Ergebnisse von den Zahlenangaben in der Literatur ist jedoch zu bemerken, daß im ausgewerteten Erregermaterial der Anteil von sog. Hospitalkeimen mit 56% (1292 isolierte Keime bei iatrogenen und Wechsellinfektionen) unverhältnismäßig hoch war. Das Patientengut anderer Autoren stellte sich indes ebenso uneinheitlich dar: KIENITZ' umfassende Zusammenstellung bezieht sich auf Patienten mit Pyelonephritis (31), ZIESCHE untersuchte vorwiegend "Prostatiker" (76) und ALEXANDER bearbeitete das Material einer Abteilung für Nephrologie und Dialyse (1).

Am besten korrelieren die vorliegenden Ergebnisse noch mit den Zahlenangaben von LIPSKY (35), der 300 an chronischen Harnwegsinfektionen erkrankte Patienten auswählte, die zum größten Teil bereits ein- oder mehrmals in-

Tab. 9: Literaturübersicht über die Beteiligung
der Keimspezies an Harnwegsinfektionen.

Autor und Jahr der Veröffentlichung	Anzahl d. Stämme	E. coli (%)	Enterok. (%)	Proteus (%)	Staph. au (%)	Pseudom. (%)	Klebs.-Ae (%)	übrige K. (%)
Erlanson und Jönsson (15) (1953)	1078	43	31	10	9	7	-	-
Ziesche (76) (1964)	1134	31	20	14	9	5	15	6
Kienitz (31) (1966)	-	33	20	14	7	8	7	11
Ritzerfeld (52) (1966)	2150	47	21	14	5	5	2	6
Alexander (1) (1969)	1297	38	17	15	8	6	4	12
Weißbach (71) (1970)	1545	55	18	14	3	6	-	4
Lipsky (35) (1970)	528	19	29	22	2	23	5	-
Bauernfeind (4) (1972)	2117	28	21	18	2	6	15	10
Eigenes Material	2314	21,3	9,7	38,9	6,7	11,4	6,8	5,2

strumentell behandelt worden waren. Auch bei ihm findet sich ein Rückgang der relativ benignen Coliinfektionen und eine Zunahme problematischer Proteus- und Pseudomonasinfektionen.

Keimspektrum und Keimverlauf

Es ist bekannt, daß die durch instrumentelle Manipulationen am Harntrakt bedingten Infektionen ein von primären Harninfektionen abweichendes Keimspektrum aufweisen (15, 70, 71). So konnten auch in der vorliegenden Untersuchung erst durch eine Aufschlüsselung des Gesamterregerspektrums die unterschiedlichen Qualitäten urologisch pathogener Keime bei verschiedenen Infektionsbedingungen (Spontaninfektion, iatrogene Infektion, Wechselinfektion) ermittelt werden.

In unserem Material unterscheiden sich die Erregerverteilungen spontaninfizierter und iatrogen infizierter Kranker auffallend voneinander. Dagegen zeigt eine entsprechende Gegenüberstellung, daß die Keimflora bei Wechselinfektionen ebenfalls als Parameter zur Erfassung von Hospitalkeimen gewertet werden kann: das die vorherrschenden "Hauskeime" repräsentierende Keimspektrum iatrogenen Infektionen und das der Wechselinfektionen nach Spontaninfektionen (hier ereignete sich der Keimwechsel durchweg in der Klinik) erweisen sich als nahezu identisch.

Der von WEISSBACH(71) bei der bakteriologischen Untersuchung der Urinproben ambulanter Patienten festgestellte E. coli-Anteil von 56% kann in unserem spontaninfizierten Material (das dem einer Ambulanz in etwa vergleichbar ist) nicht nachvollzogen werden. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Durchschnittshäufigkeit von E. coli (26,9%) liegt dagegen genau in der gleichen Größenordnung (27,6%) wie in der von BAUERNFEIND (4) im Jahre 1968 durchgeführten Untersuchung an der ambulanten Abteilung unserer Klinik.

Dabei ergibt sich gerade für E. coli ein signifikant häufigeres Auftreten in Urinproben von Frauen. Während sich dieser Keim in Monokulturen spontaninfizierter Männer in 24,1% isolieren läßt, wird bei Frauen vergleichsweise ein Anteil von 37,8% gefunden. In der Untersuchung von BAUERNFEIND stellt sich dieser Unterschied noch deutlicher dar (22,5% E. coli bei Männern und 49,9% bei Frauen).

Dieses Faktum wird üblicherweise korreliert mit der bei Frauen kürzeren Urethra, die eine aufsteigende Infektion begünstigt. Während E. coli an der bakteriellen Besiedelung der Urethra gesunder Männer kaum beteiligt zu sein scheint (40), sind jedoch die Angaben über den relativ häufigen Nachweis dieser Erreger in Vagina und Cervix gesunder Frauen von Interesse (52). BETTELHEIM (7) fand durch eine serologische und biochemische Klassifizierung in 65%

postinstrumenteller Coli-Infektionen diesen Keim zuvor schon in der Vagina bzw. dem Rektum seiner Patientinnen. Damit wird die größere Häufigkeit von E. coli bei Harninfektionen von Frauen verständlich.

Die Gegenüberstellung jährlicher Keimspektren deckt das zeitliche Vorkommen einzelner Erreger auf. Einem signifikanten Rückgang von Coli-Keimen und von Pseudomonas steht eine deutliche Zunahme von Enterokokken entgegen (1968: 4,6%; 1972: 27,8%). Möglicherweise spielen hier methodische Einflüsse eine Rolle (Laborumstellung im Jahr 1971). Der Anteil der Proteuskeime bei Spontaninfektionen in unserem Material betrug über den beobachteten Zeitraum ziemlich konstant 30,1% und erwies sich damit bedeutend höher als die in der Literatur gefundenen Zahlenangaben (BAUERNFEIND 18,2%, WEISSBACH 12,3%).

Das bei iatrogenen Infektionen gefundene Erregerspektrum unterschied sich dagegen bei fast allen Keimen signifikant von der Verteilung der Spontaninfektionen. Hierbei besonders auffallend war die Zunahme von Proteus, der bei iatrogenen Infektionen mit 50,2% als "Hauskeim" eindeutig vorherrschte. Dies steht auch mit den Ergebnissen anderer Autoren in Einklang. So isolierten SCHMIEDT und HOFSTETTER (57) bei ihrem Patientenkollektiv, von dem die Hälfte während ihres stationären Aufenthalts durch instrumentelle Eingriffe infiziert wurde, in 39% der Harninfektionen Pro-

teuserreger, während WEISSBACH(71) ein ähnliches Ergebnis (32,4%) bei der bakteriologischen Untersuchung iatrogen infizierter Pyelonephritis-Kranker feststellte.

Die mäßige Aussagekraft eines solchen Durchschnittwertes wird dagegen bei der jährlichen Aufschlüsselung unseres Erregermaterials deutlich: Hier zeigt sich, daß Proteusinfektionen im Krankenhaus gegenüber früheren Jahren an Bedeutung deutlich abgenommen haben. Sowohl bei iatrogenen Infektionen (1972: 16,3%) als auch bei Wechsellinfektionen (1972: 15,2%) läßt sich dies nachweisen. Entsprechend treten andere Keime neuerdings in den Vordrgrund: Pseudomonas aeruginosa und, wenn auch in geringerem Ausmaß, Klebsiella-Aerobacter-Keime. Interessant ist jedoch die Tatsache, daß die Zunahme iatrogener Pseudomonasinfekte nur bei Frauen (1972: 38,5%), dagegen der - wenngleich geringere - Anstieg von Klebsiella-Aerobacter ausschließlich bei Männern nachzuweisen ist (1972: 20,5%).

Da in unserer Klinik Männern und Frauen auf getrennten Krankenstationen untergebracht sind läßt sich durch das Auftreten unterschiedlicher Hospitalkeime bei Männern und Frauen die schon von SCHMIEDT und HOFSTETTER (57) geäußerte Vermutung bestätigen, daß in erster Linie die Krankenzimmer und weniger die Operationsabteilung als Infektionsquellen anzusehen sind. LIPSKY (35) beobachtete schon 1964,

daß bei einem Keimwechsel während des stationären Aufenthalts noch empfindliche Erreger häufig durch schwer beeinflussbare *Pseudomonas*-Stämme ersetzt werden. Das wird auch aus unseren Ergebnissen deutlich: während *Proteus* als Wechselkeim erwartungsgemäß seltener zu isolieren war (38,4% gegenüber 50,2% bei iatrogenen Infektionen) fällt bei *Pseudomonas* gleichzeitig eine signifikante Zunahme als Wechselkeim auf (17,7% zu 9,9%). Dagegen stellt sich das Ansteigen von *Klebsiella* als Wechselkeim seit 1969 nur auffallend dar.

Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse erwiesen sich die im Karnkenhausbereich isolierten *Proteus*-Stämme sowie *Pseudomonas* und auch *Klebsiella* (hier nur bedingt und vornehmlich bei Männern) als unsere vorherrschenden Hospitalkeime. Die Zunahme von *Klebsiella*-Infektionen in der Klinik beobachteten auch GRÜN (20) und RITZERFELD (53), wogegen die große Bedeutung von *Proteus* und *Pseudomonas* als Hospitalkeime in der Urologie schon lange bekannt ist (32, 66, 71, 75). Hierfür wird eine allgemeine Resistenzzunahme dieser Erreger verantwortlich gemacht, wenn sie im Klinikbereich gefunden werden. Dies wurde untermauert durch die Paralleluntersuchung von v. SONNENBURG (59), der beim selben Krankengut ein unterschiedliches Resistenzverhalten nachweisen konnte, je nachdem ob die Infektion im oder aus-

serhalb des Krankenhaus erworben wurde.

Keimspektrum bei Mono- und Mischinfektion

Die Häufigkeit von Mischinfektionen in keimhaltigen Mittelstrahlurinen wird in der Literatur recht unterschiedlich beurteilt. Die Zahlenangaben bei signifikanten Bakteriurien schwanken je nach Autor zwischen 13,5% und 50% (4, 55, 71, 74). Andere Untersucher stellten bei ihren positiven Blasenpunktaten jedoch nur in etwa 4% Mischinfektionen fest und erklären den hohen Anteil an Mischinfektionen bei konservativer Uringewinnung mit kontaminativer Verunreinigung, wie sie mit ihrer Methode mit Sicherheit vermieden würde (5, 42). Zu Recht folgert THIELER (63) daraus, daß die ätiologische Erregerdiagnose wesentlich von der angewandten Uringewinnungstechnik abhängt und fordert u.a. als Indikation zur suprapubischen Blasenpunktion das diagnostische Interesse bei unklaren Keimbefunden aus Mittelstrahlurinen.

Unter Beachtung der geforderten Kautelen (Morgenurin soll sofort gekühlt bzw. verarbeitet werden) wird für den Bereich unserer Klinik eine Mischinfektionsquote von 22,5% festgestellt. Dieser Anteil muß als noch relativ günstiges Ergebnis betrachtet werden. Unter dem Einfluß einer antibakteriellen Therapie sinkt die Häufigkeit von Mischinfektionen verständlicherweise beträchtlich ab: während

bei unseren spontan- bzw. iatrogen infizierten Patienten 24,6% mehrfach infiziert waren, beträgt der unter einer Antibiotikabehandlung festgestellte Anteil nach einem erfolgten Keimwechsel nur noch 14,9%.

Enterokokken gehören zur normalen Darmflora des Menschen. BIECHTELER (8) glaubt, daß sie beim Auffinden in Monokulturen, unter Beachtung der übrigen Kriterien einer signifikanten Bakteriurie, mit ziemlicher Sicherheit als Erreger einer vorliegenden Harninfektion anzusehen sind.

Dagegen wird ihre durchweg größere Beteiligung in mischinfizierten Urinproben in der Literatur fast ausnahmslos als "Kontaminationsfehler" gewertet (4, 25, 36, 61, 74).

Daß auch unser Untersuchungsmaterial nicht frei von Verunreinigungen war, zeigt ein Vergleich der Erregerspektren von Mono- und Mischinfektionen gleicher Infektionsbedingungen: So war der Enterokokkenanteil aller mischinfizierten Urinproben deutlich größer als der bei Monoinfektionen festgestellte. Das gilt insbesondere für iatrogene Infektionen (15,4% Enterokokken in Mischkulturen gegenüber nur 2,0% in Monokulturen). Diese höhere Beteiligung führte WEBER schon 1955 auf die Instrumentation zurück (70). Es erklärt jedoch nicht, weshalb Enterokokken in Urinproben männlicher Patienten häufiger nachzuweisen sind als bei Frauen. Dies war in unserem Material zwar nur beim Infektionsmodus "iatrogene Infektion" festzustellen,

während BAUERNFEIND denselben Sachverhalt schon bei der bakteriologischen Untersuchung ambulanter Patienten aufzeigte (4).

Neben der durch Enterokokken verursachten Kontamination finden sich auch die Beteiligungen von *Pseudomonas* und *Klebsiella* in mischinfizierten Proben unserer Patienten auffallend häufiger als in vergleichbaren Monokulturen. Hierzu ist zu bemerken, daß die Uringewinnung und Verarbeitung aller Harnproben (auch der spontaninfizierten) innerhalb der Klinik erfolgte. Daß die Kontamination "im Hause" geschieht, wird auch aus den Ergebnissen der Paralleluntersuchung von v. SONNENBURG (59) deutlich, der eine insgesamt signifikant geringere Empfindlichkeit pathogener urologischer Erreger nachweist, wenn sie unter der Infektionsbedingung "Spontaninfektion" in Mischkulturen auftreten.

Somit muß die häufigere Beteiligung sowohl von *Pseudomonas* als auch von *Klebsiella* in Mischkulturen als eine Kontamination durch Hospitalkeime gewertet werden. In der Tat zeigen diese Spezies auch hier ein unterschiedliches Verhalten - wie es analog schon beim Keimverlauf dargestellt wurde - bei männlichen und weiblichen Patienten: Während in iatrogen mischinfizierten Proben *Pseudomonas*-Keime nur bei Frauen zunehmen (26,0% gegenüber 12,2% in Monokulturen), findet sich umgekehrt der Anstieg von *Klebsiella*

nur bei Männern (13,4% zu 2,6%).

Dabei scheint *Pseudomonas* beim Auftreten innerhalb des Krankenhauses eine doppelte Bedeutung zuzukommen: Einerseits als Kontaminationskeim und andererseits durch den bedeutenden Anteil in Monokulturen als eindeutig pathogener, krankheitsauslösender Erreger vorwiegend bei Frauen.

Infektionsrisiko bei iatrogenen und bei Wechselinfektionen

In keiner anderen Fachdisziplin ist die Infektionsgefährdung der Patienten durch die zumeist unvermeidlichen instrumentellen Eingriffe so groß wie in der Urologie. Erschwerend kommt hinzu, daß die eingeschleppten Bakterien oft vielfach-resistente Hospitalkeime sind. NAGEL (44) beobachtete bei Patienten, die mit sterilem Urin zur Aufnahme kamen, nach Katheterismus, tranurethralen und endovesicalen Eingriffen eine Infektionsfrequenz von 57,6%, jedoch nur in ca. 31% eine manifeste Harninfektion. Dies entspricht den Untersuchungen von E. SCHMIEDT und HOFSTETER (57) (27,6%) sowie von WEISSBACH und Mitarbeiter (72) (28%). In unserem Material beträgt die durchschnittliche Häufigkeit iatrogen Infizierter 18,6%.

Dagegen konnte für die vorliegende Betrachtung des Infektionsrisikos in Abhängigkeit der Eingriffszahl bzw. der Aufenthaltsdauer kein vergleichbares Zahlenmaterial bei der Literaturdurchsicht gefunden werden. Wie zu erwarten

war, nimmt die iatrogene Infektionsgefährdung der Patienten mit zunehmender Anzahl instrumenteller Eingriffe zu. Gerade bei ein- oder zweimaliger Instrumentierung, wie Katheterung, Zystoskopie usw., nimmt das Risiko einer Harninfektion unverhältnismäßig zu; dagegen ist bei Patienten, die nach mehrfachen Eingriffen noch einen sterilen Urin aufweisen, ein zusätzlicher Eingriff relativ gefahrlos (Selbstreinigungsmechanismus der Harnblase).

BRANDIS (10) erklärt die Empfänglichkeit vieler urologischer Patienten für eine Harninfektion durch ihre, aufgrund ihres Grundleidens geschwächte Widerstandskraft. Man kann sich vorstellen, daß bei solchen "prädisponierten" Patienten (z.B. bei Harnstau, Restharn) ein einziger keimverschleppender Eingriff genügt, um "wie ein Funke" eine Harninfektion auszulösen.

Ein ähnliches Verhalten zeigt die Abhängigkeit des iatrogenen Infektionsrisikos von der Aufenthaltsdauer der Patienten. Besonders groß erscheint hierbei die Gefährdung innerhalb der ersten Tage nach Klinikeintritt (8,5% nach 5 Tagen). Jedoch verlangen gerade urologische Notfälle, die im Patientengut einer Klinik naturgemäß überrepräsentiert sind, sofortigen palliativen bzw. therapeutischen Einsatz unter Inkaufnahme einer therapieresistenten Harninfektion durch Hospitalkeime.

Man muß GRÜN (20) zustimmen, wenn er einen Keimwechsel

im Verlauf einer Infektion als "Neuinfektion" bezeichnet. Durch den Austausch häufig noch therapeutisch gut beeinflubarer Erreger durch resistente Hospitalkeime, verändert sich neben dem medikamentösen Therapieplan möglicherweise auch das klinische Bild.

In unserem Material trat bei 28,2% der bereits harninfizierten Patienten ein Keimwechsel ein. Dabei zeigte sich die Häufigkeit einer Wechselinfektion streng abhängig von der Zahl der Eingriffe bzw. der Aufenthaltsdauer: Das Risiko eines Keimwechsels nahm pro Eingriff um ca. 10% zu, unabhängig von der bereits erfolgten Anzahl der Eingriffe. Im Gegensatz zum Auftreten einer Harninfektion besteht bei Wechselinfektionen keine Abhängigkeit von der jeweiligen Widerstandskraft des Patienten.

Schlußfolgerungen

1. Es ist nicht zulässig, eine allgemein gültige Aussage über die Zusammensetzung eines Keimspektrums bei Harninfektionen zu machen. Wesentlich ist die örtliche und zeitliche Bedingung, unter der die Infektion erfolgt. Gleichzeitig muß die Forderung erhoben werden, standardisierte Normen einer bakteriologischen Analytik - wie sie auf dem Gebiet der Uringewinnung und Verarbeitung schon üblich sind - zu erarbeiten und in die Literatur einzuführen.

2. Parallel zur Darstellung von Keimspektren muß die jeweilige antibiotische Situation (Resistenzverhältnisse) erfaßt werden.
3. Bei der Uringewinnung unter Anwendung der Mittelstrahltechnik ist eine Kontamination in gewissem Ausmaß unvermeidlich. Bei zweifelhafter ätiologischer Erregerdiagnostik sollte eine Blasenpunktion vorgenommen werden.
4. Die bei Krankenhausinfektionen mit Hospitalkeimen aufgetretenen Unterschiede der Erregerspektren von Männern und Frauen bestätigen die Vermutung von SCHMIEDT und HOFSTETTER (57), daß als Infektionsquelle weniger gemeinsame Operationsräume, als vielmehr die Krankenzimmer eine bedeutsame Rolle spielen.
5. Die von vielen Autoren geforderte strenge Indikationsstellung eines urologischen Eingriffs muß erneut unterstützt werden. Im besonderen erscheint eine kritische Abwägung des iatrogenen Infektionsrisikos bei prädisponierten Patienten mit noch sterilem Urin notwendig. Andererseits darf bei bereits harninfizierten Patienten die Gefahr eines Keimwechsels innerhalb der Klinik durch instrumentelle Maßnahmen nicht unterschätzt werden. Neben diesen Gesichtspunkten der Infektionsprophylaxe bleiben die Verbesserung der Krankenhaushygiene sowie eine gezielte Antibiotikaaanwendung die Grundpfeiler im Kampf gegen den

Hospitalismus.

6. An der Urologischen Klinik der Universität München zeigte sich, daß das epidemiologische Geschehen einer ständigen Dynamik unterworfen ist. Erreger, die noch vor einigen Jahren eindeutig als "Hauskeime" dominierten, wurden mittlerweile durch andere Keimspezies abgelöst. Es ist zu befürchten, daß sich mit einem solchen Wandel des Keimspektrums auch die Resistenzsituation verschlimmert.
7. Es ergibt sich für jede urologische Klinik die Notwendigkeit, ihre hauseigenen Keime sowie deren Resistenzverhalten regelmäßig zu erfassen. Als hilfreich hat sich die Anwendung der elektronischen Datenverarbeitung erwiesen. Durch die ermittelnden Zustandsbilder können Verlaufskontrollen über die ergriffenen Maßnahmen zur Lösung der Hospitalismusproblematik dokumentiert werden.

E. Zusammenfassung

1. Anhand der Krankengeschichten der Jahre 1968 bis 1972 der Urologischen Klinik der Universität München wurden die bei Harninfektionen isolierten Erreger untersucht. Von 2314 Stämmen wurden die Keimspektren verschiedener Infektionsbedingungen nach variablen Gesichtspunkten verglichen (Mono- und Mischinfektionen, Männer und Frauen), und außerdem die Infektionsrisiken urologisch instrumenteller Eingriffe dargestellt. Die Auswertung von 35.000 Einzeldaten erfolgte mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung.
2. Es erwies sich, daß sich die außerhalb der Klinik festgestellten Erreger signifikant von denen unterschieden, die im Krankenhausbereich isoliert wurden.
3. Proteus, der als der vorherrschende "Hauskeim" ermittelt wurde, zeigt deutlich abnehmende Häufigkeit. Dagegen erlangen neuerdings Pseudomonas aeruginosa bei Frauen, und Klebsiella-Aerobacter bei Männern Bedeutung als Hospitalkeime. Diese unterschiedliche Keimsituation bestätigt die Vermutung, daß weniger gemeinsame Operations- und Skopieräume, als vielmehr die nach Geschlechtern getrennten Stationen und Krankenzimmer als vorrangige Infektionsquelle anzusehen sind.

4. Die Mischinfektionsquote von 22,5% läßt darauf schließen, daß die durch Mittelstrahltechnik bzw. Katheterung gewonnenen Urinproben zu einem Teil durch Kontaminationskeime verunreinigt sind. Vor allem Enterokokken wurden in mischinfizierten Urinen deutlich häufiger isoliert. Bei unklarer ätiologischer Erregerdiagnose wird die nochmalige Uringewinnung mittels Blasenpunktion gefordert.
5. *Escherichia coli* war bei Frauen unter allen Bedingungen signifikant häufiger nachzuweisen als bei Männern.
6. Es wird eine strenge Indikationsstellung zum instrumentellen Eingriff gefordert. Es konnte gezeigt werden, daß das Risiko eines Keimwechsels mit jedem Eingriff um ca. 10% zunimmt. Andererseits scheinen gerade Patienten mit persistierendem Grundleiden besonders infektionsgefährdet.
7. Es wird gefordert, die bakteriologische Situation einer Klinik immer neu zu analysieren, da sich das epidemiologische Geschehen als dynamisch herausstellte. Gleichzeitig muß das Resistenzverhalten der Erreger mitbetrachtet werden.

F. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, M., W. KRASSOWSKY:
Änderung im Spektrum von Harnwegsinfektionen
im Zeitraum von 1957 bis 1967, dargestellt
am Material einer Abteilung für Nephrologie
und Dialyse.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 150 (1969)
2. ALKEN, C. E.:
Die unspezifische Entzündung in der Urologie
Urologe 1, 1 (1962)
3. BARBER, M.:
Hospitalismus und Antibiotika
Das Krankenhaus 56, 152 (1964)
4. BAUERNFEIND, A., S. HAUPT:
Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher
und weiblicher erwachsener Patienten
Urologe 11, 90 (1972)
5. BERCHTOLD, P., G. KEISER, F. RHOMBERG,
B. TRUNINGER:
Die Diagnostik des Harnwegsinfekts durch
Blasenpunktion bei ambulanten und statio-
nären Patienten
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1184 (1969)
6. BERNING, H., W. RUGE:
Geschlechtsbedingte Unterschiede bei
der Pyelonephritis
Münch. Med. Wschr. 101, 2139 (1959)
7. BETTELHEIM, K. A., C. DULAKE, J. TAYLOR:
Postoperative urinary infections caused
by Escherichia coli
J. clin. Path. 24, 442 (1971)
8. BIECHTELER, W., F. HAAS:
Enterokokken als Erreger von Harnwegs-
infektionen
Med. Klin. 66, 1522 (1971)
9. BRADLEY, J. V.:
Statistik
J. V. Bradley-Verlag, New York (1968)

10. BRANDIS, H.:
Infektionen im Krankenhaus
Med. Mschr. 3, 57 (1965)
11. BROD, J.:
Die Nieren
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1964)
12. BRÜHL, P.:
Bakterioskopische Befunde bei Harnwegs-
infektionen
Dtsch. Ärztebl. 63, 557 (1966)
13. COX, C. E., F. HINMAN JR.:
Retention Catheterization and the Bladder
Defense Mechanism
J. Amer. med. Ass. 191, 171 (1965)
14. DOLD, H.:
Zitat nach (71)
Z. Hyg. 127, 304 (1943)
15. ERLANSON, R., G. JÖNNSON:
Bacterial aspects of chemotherapy of
surgical infections. Occurrence of resistance
to chemotherapeutic agents.
Acta Chir. Scan. 106, 399 (1953)
16. FRANKE, H.:
Manuskript und Vortrag
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)
17. FROHMÜLLER, H.:
Die Pyelonephritis aus der Sicht
des Urologen
Münch. Med. Wschr. 40, 2249 (1968)
18. GROTHUESMANN, H.-G.:
Zur Frage des Resistenzproblems
in der Urologie
Med. Klin. 58, 1336 (1963)
19. GROTHUESMANN, H.-G.:
Die Resistenzentwicklung pathogener Urin-
keime bei gesteuerter Antibiotika-Anwendung
Med. Welt 34, 1922 (1965)

20. GRÜN, L.:
Die Hospitalinfektion in der Urologie
aus der Sicht des Epidemiologen
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 319 (1965)
21. GUDOWSKI, G.:
Diagnose, Therapie und Prognose der
Pyelonephritis im Kindesalter
Z. ärztl. Fortbild. 2, 250 (1968)
22. GUZE, L. B., P. B. BEESON:
Observation on the reliability and safety
of bladder catheterization for bacteriologic
study of the urin
N. Engl. J. Med. 255, 474 (1956)
23. HASELHOFF, O. W., H. J. HOFFMANN:
Lehrbuch der Statistik
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1970)
24. HERTEL, H., P. BAILER:
Blasenktheterisierung als Ursprung eines
chronischen Harnwegsinfektes
Med. Welt 21, 293 (1970)
25. HIRSCH, H. A., E. BLAY:
Über die quantitative Keimbestimmung
bei Harnwegsinfektionen
Münch. Med. Wschr. 107, 384 (1965)
26. HIRSCH, H. A.:
Asymptomatische Bakteriurie
In: H. LOSSE, M. KIENITZ:
Die Pyelonephritis
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
27. HUBMANN, R.:
Unspezifische Entzündung des
Urogenitalsystems
In: C. E. ALKEN, W. STAHLER:
Klinische Urologie
Gg. Thieme-Verlag (1973)
28. KANZ, E.:
Hygienisch-bakteriologisches Co-Referat
zum Thema "Hospitalismus in der Urologie"
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 338 (1963)

29. KASS, E. H.:
Asymptomatic infections of the
urinary tract
Trans. Ass. Amer. Phys. 69, 56 (1956)
30. KASS, E. H.:
Bacteriuria and the diagnosis of
infections of the urinary tract
Arch. Int. Med. 100, 709 (1957)
31. KIENITZ, M.:
Bakteriologische Grundlagen
In: Die Pyelonephritis
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
32. KOCH, H., D. RIESSNER:
Infektionsquellen der meist tödlich ver-
laufenden Pseudomonas-sepsis und des
Pseudomonashospitalismus
Med. Welt 8, 486 (1968)
33. LATTIMER, J. K., H. SENECA, H. D. ZISSNER,
O. TROC:
Increasing seriousness of resistant
urinary infections with Aerobacter aero-
genes; current effectiveness of Kanamycin
J. Amer. med. Ass. 170, 938 (1959)
34. LEBEK, G.:
Übertragung der Mehrfachresistenz gegen
Antibiotika und Chemotherapeutika von
E. coli auf andere Spezies gramnegativer
Bakterien.
Zentralbl. Bakteriол. 189, 213 (1963)
35. LIPSKY, H.:
Hospitalismus in der Urologie
Med. Klin. 65, 1833 (1970)
36. LODENKÄMPER, H., H.-D. LÖHR:
Über Keimansiedlung und infektiöse Er-
krankung der Schleimhäute
Z. Urol. Nephrol. 64, 365 (1971)
36. LÖW, H., G. WESSELS, H. OBERWITTLER:
Die Mittelstrahluriningewinnung für die
bakteriologische Diagnostik
Med. Welt 23, 1781 (1972)

37. LUTZMEYER, W.:
Prophylaxe und Prognose der
Pyelonephritis: Urologie
In: H. LOSSE, M. KIENITZ:
Die Pyelonephritis
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
38. MAURER, G.:
Ergebnisse einer mehrjährigen geziel-
ten Antibiotika-Schaukeltherapie
Langenbecks Arch. Chir. 304, 667 (1963)
39. MENGELE, K.:
Die signifikante Bakteriurie (ihre Be-
deutung und ihre Erfassung)
Wien. med. Wschr. 3, 78 (1967)
40. MEYER-ROHN, J.:
Saprophytische und pathogene Bakterien
der Haut
In: Hdb. der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Erg. Werk IV/1A
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1965)
41. MILNER, P. F.:
The differentiation of enterobacteriaceae
infecting the urinary tract.
A study in male paraplegics
J. clin. Path. 16, 39 (1963)
42. MÖSSNER, G., P. KELLER, W. FIEBELKORN,
H. MAURER:
Die suprapubische Blasenpunktion als Me-
thode zur Erzielung einwandfreier bakterio-
logischer Urinbefunde
Urologe 9, 21 (1970)
43. MONZON, O. T., E. M. ORY, H. L. DOBSON,
E. CARTER, E. M. YOW:
A comparison of bacterial counts of the
urine obtained by needle aspiration of
the bladder, catheterization and midstream-
voided methods
New Engl. J. Med. 259, 264 (1958)

44. NAGEL, R.:
Infektionsfrequenz nach Katheterismus,
transurethralen und endovesikalen
Eingriffen
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 360 (1963)
45. NAUMANN, P., R. HUBMANN:
Sinn und Unsinn der Antibiotika-
behandlung
Urologe 11, 8 (1972)
46. OTTO, H.:
Diabetis und Pyelonephritis
In: H. LOSSE, M. KIENITZ:
Die Pyelonephritis
Gg. Thieme- Verlag, Stuttgart (1966)
47. PARRISH, J. A.:
Urinary infection in diabetic
outpatients
Lancet II, 414 (1965)
48. PIRTKIEN, R., W. GIERE:
Computereinsatz in der Medizin
Gg. Thime-Verlag, Stuttgart (1971)
49. PRECHT, K., I. HAGEMANN:
Quatitative mikrobiologische Harn-
untersuchungen in der Diagnostik der
chronischen Pyelonephritis
Bar. Sek. Inn. Med. 2, 143 (1964)
50. RATHNER, O.:
Der unspezifische Infekt der harn-
ableitenden Wege bei chirurgischen
Patienten
Wien. med. Wschr. 120, 209 (1970)
51. REUTTER, F.:
Die Bedeutung der Blasenpunktion in
der Diagnostik von Harnwegsinfekten
In: K. J. ULLRICH, L. K. HIERHOLZER:
Normale und pathologische Funk-
tionen des Nierentubulus
Hans Huber Verlag, Bern-Stuttgart (1965)

61. STAMEY, T. A., D. E. GOVAN, J. M. PALMER:
The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels
Medicine 44, 424 (1965)
62. THIEL, G., O. SPÜHLER:
Katheterinfekt und sogenannte infektiose (episomale) Resistenz
Schweiz. Med. Wschr. 95, 1155 (1965)
63. THIELER, H., W. WITZLEB, I. FÄRBER, D. WACHTEL:
Die Bedeutung der suprapubischen Blasenpunktion für die bakteriologische Diagnostik
Wien. klin. Wschr. 84, 313/344 (1972)
64. THÖLEN, H., F. GLOOR, H. REBER:
Pathogenetische Probleme der nicht-obstruktiven chronischen bakteriellen interstitiellen Nephritis
In: D. P. MERTZ, R. KLUTHE:
Aktuelle Probleme der Nephrologie
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)
65. VEJSLGAARD, R.:
Bacteriuria in patients with diabetes mellitus
In: E. H. KASS:
Progress in pyelonephritis
Davis, Philadelphia (1965)
66. VIC-DUPONT, V., J. F. MONSALIER, J. DUVAL, et al.:
Infection iatrogènes hospitalières
Presse Med. 75, 1875 (1967)
67. VIVALDI, E., D. P. ZANGWILL, R. COTRAN, E. H. KASS:
Experimental pyelonephritis consequent to induction of bacteriuria
Little, Brown and Co., Boston (1960)
68. WALTER, A. M., L. HEILMEYER:
Antibiotikafibel
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1965)

69. WATANABE, T., T. FUKASAWA:
Episome-mediated transfer of drug
resistance in enterobacteriaceae
J. Bacteriol. 81, 669 (1961)
70. WEBER, B.:
Erfahrungen über Anwendung und Gren-
zen der antibiotischen Therapie un-
spezifischer Harnwegsinfekte
Zschr. Urol. 48, 424 (1955)
71. WEISSBACH, L., H. TUMMERS, C. A. PRIMAVESI:
Keimspektrum und Erregerresistenz
bei ambulanten und stationären uro-
logischen Patienten
Z. Urol. Nephrol. 63, 763 (1970)
72. WEISSBACH, L., K. RINSCHKE, W. RITZERFELD:
Die Harnwegsinfektion nach
Prostatektomie
Urologe 11, 14 (1972)
73. WEYRAUCH, H. M., B. J. BASSET:
Ascending infection in an arti-
ficial urinary tract
Stanford Med. Bull. 9, 25 (1951)
74. WICHMANN, G., P. ASSMUS:
Die Bakteriurie aus der Sicht
des Bakteriologen
Dtsch. med. Wschr. 93, 1947 (1968)
75. WIESMANN, E.:
In: Hdb. der Urologie Bd. IX/1
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-
-Heidelberg (1964)
76. ZIESCHE, H. W.:
Die Keimflora bei der Harnwegs-
infektion unter besonderem As-
pekt des Katheterismus
Z. Urol. Nephrol. 57, 685 (1964)
77. ZISCHKA-KONORSA, W., P. HERMANEK, H. HASCHEK:
Katheterismus und Entwicklung von
Resistenz gegen Chemotherapeutika
Wien. klin. Wschr. 80, 284 (1968)
78. ZOLLINGER, H. U.:
Pathologische Anatomie II
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart (1969)

G. Danksagung

Herrn Priv.Doiz.Dr.med. A.HOFSTETTER danke ich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit, sowie Herrn Prof.Dr.med. E.SCHMIEDT für die Übernahme der Mitberichterstattung.

Ferner sei Herrn Dipl.Math.Dr. A.NEISS und Frau Med.Dok.Ass. U.HOFFMANN vom Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Technischen Universität München für die statistische Beratung und Herrn D.OHNGEMACH für die Einführung in das Informationssystem ISIS gedankt.

H. Lebenslauf

Geboren am 26.11.1947 in Neuburg/Kammel.

Eltern: Franz Hupfer, Arzt und Berta Hupfer,
geb. Schindlmayr.

Reifeprüfung am Simpert-Kraemer-Gymnasium Krumbach
im Sommer 1967.

Krankenpflegedienst im Kreiskrankenhaus Krumbach.

Studienbeginn zum WS 1967/68 an der Universität
München, Naturwissenschaftliche Vorprüfung nach
dem zweiten und Ärztliche Vorprüfung nach dem
sechsten Semester.

Famulatur im Kreiskrankenhaus Krumbach und im
Städt. Krankenhaus München Schwabing.

Medizinisches Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-
Universität in München im Dezember 1973.

